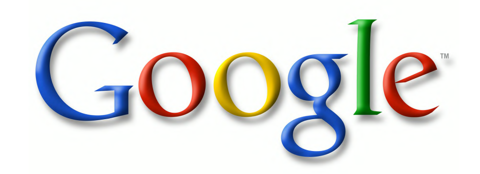






L'IMMUNITÉ

PAR

LES LEUCOMAÏNES

PAR

EUSÈBE GÜELL Y BACIGALUPI

MEMBRE HONORAIRE

DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE BARCELONE

DEUXIÈME ÉDITION AUGMENTÉE

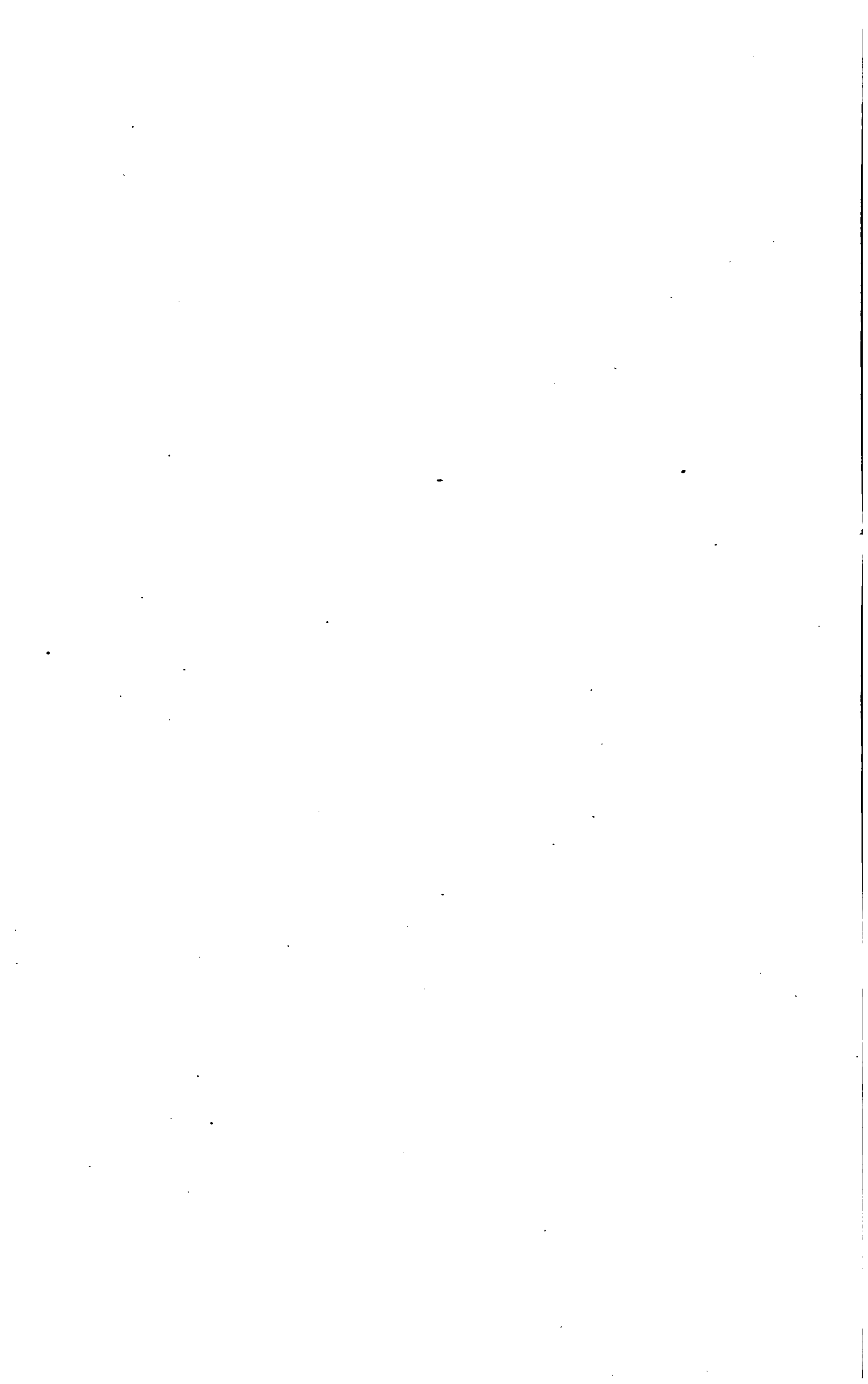
PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE LOUIS LECLERC

O. BERTHIER, SUCCESSEUR

104, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 104

1889



L'IMMUNITÉ

PAR

LES LEUCOMAÏNES

PARIS

TYPOGRAPHIE GEORGES CHAMEROT

19, RUE DES SAINTS-PÈRES, 19

L'IMMUNITÉ

PAR

LES LEUCOMAÏNES

PAR

EUSÈBE GÜELL Y BACIGALUPI

MEMBRE HONORAIRE

DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE BARCELONE

DEUXIÈME ÉDITION AUGMENTÉE

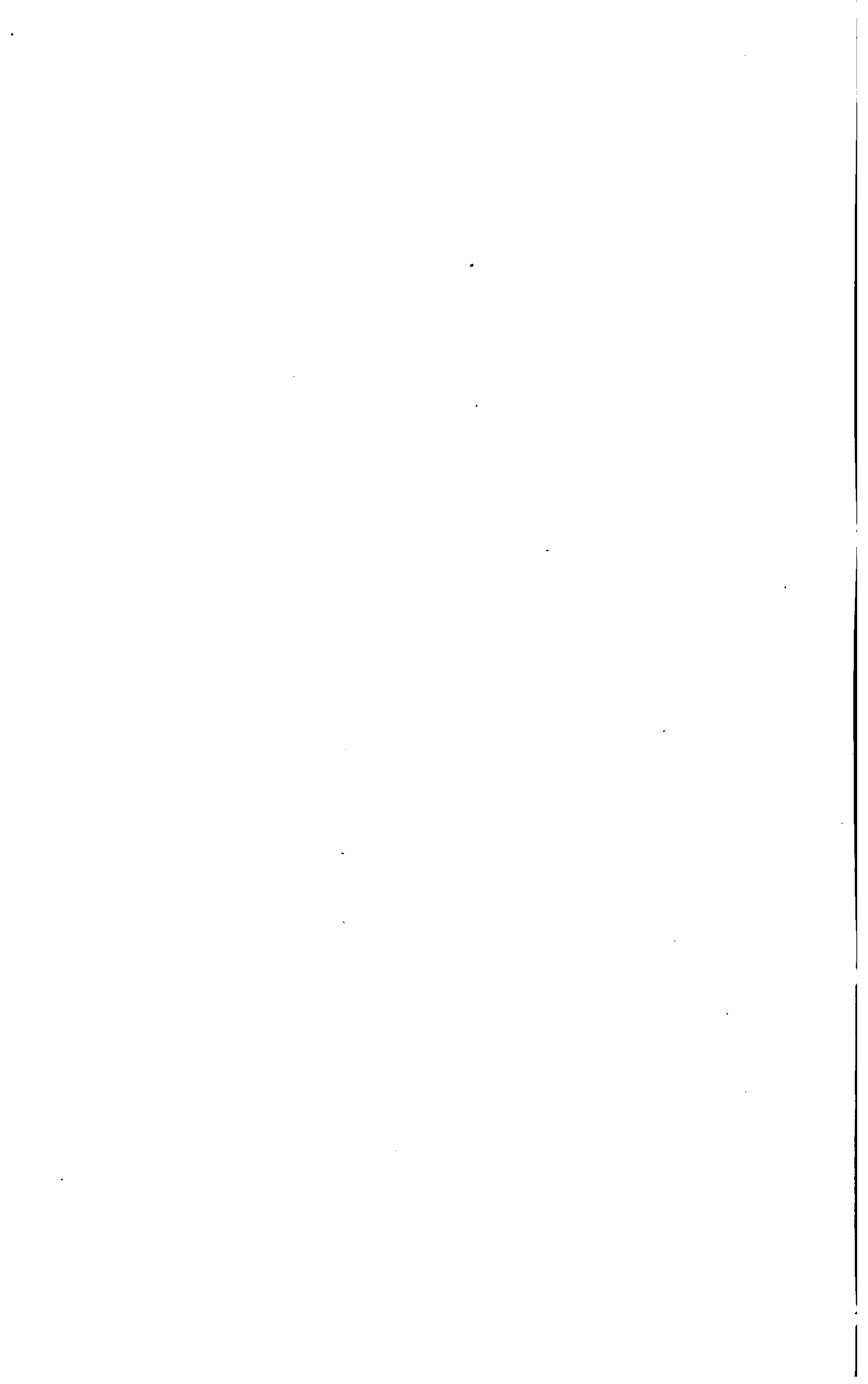
PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE LOUIS LECLERC

O. BERTHIER, SUCCESSEUR

104, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 104

1889



AVANT-PROPOS

Comment agissent les vaccins et quelle est leur origine?

C'est ce que je vais essayer d'expliquer.

Est-ce une loi de la nature que j'ai constatée, ou seulement une théorie que j'ai découverte?

Je crois, je l'avoue, à l'existence de la première. Mais, comme dans le code de ces lois éternelles, il n'y a que la vérité absolue, et que l'on ne peut jamais être assez sûr de l'avoir trouvée, j'entre avec plus de courage dans le champ si vaste des théories, où, le doute existant, la discussion conserve tous ses droits.

Il existe de fort belles théories, basées sur des hypothèses très plausibles, mais ne sont-elles pas, en grand nombre, composées d'utopies?

Celle que je présente m'a séduit tant par la simplicité et la clarté de son raisonnement, que par les espérances qu'elle laisse concevoir pour l'humanité, si elle est reconnue absolument exacte.

Si je me suis trompé, mes lecteurs me pardonneront, je l'espère : l'indulgence n'est-elle pas en effet acquise d'avance au chercheur consciencieux qui a fait fausse route pour s'être appuyé sur des données si attrayantes par leur sagesse et leur lucidité?

AVANT-PROPOS

DE LA DEUXIÈME ÉDITION

Pendant de longues années la découverte de Jenner était restée un fait extraordinaire, mais isolé, presque unique.

Dans ces derniers temps on est parvenu à préserver les moutons, les porcs et autres animaux, de plusieurs maladies, au moyen d'inoculations faites avec des substances extraites des humeurs produites par la maladie que l'on voulait prévenir.

Le succès de ces inoculations attira l'attention des savants qui voulurent les expérimenter sur l'homme, pour essayer de le prémunir, lui aussi, contre les ravages de terribles maladies.

Les inoculations de Pasteur contre la rage, de Ferran contre le choléra, et celles de quelques docteurs

américains contre la fièvre jaune, éveillèrent l'attention du monde scientifique.

Il ne s'agissait plus d'expériences isolées et plus ou moins heureuses de prophylaxie ; c'était bien toute une méthode nouvelle qui faisait son apparition.

Mais quel était le principe qui servait de fondement à cette méthode?

M. Pasteur, qui depuis longtemps déjà se livrait à ces travaux, s'était vivement préoccupé de trouver ce principe. Il visait au fond de la question, quand il rapprochait les inoculations artificielles de ce fait naturel que les maladies infectieuses ne se reproduisent généralement pas sur le même sujet. Ce point de vue avait une haute importance, et offrait un champ très vaste aux investigations de la science expérimentale.

Diverses théories se formèrent pour expliquer ces phénomènes. Nous avons déjà cité les plus importantes dans la première édition de *l'Immunité par les leucomaïnes*.

M. Pasteur en avait donné deux ou trois, mais il hésitait, et il n'osait, en conséquence, prendre une décision définitive. Homme essentiellement expérimentateur, à qui la science devait déjà de si importantes découvertes, il ne voulait pas se lancer dans des théories, dont l'exactitude ne lui fût pas absolument assurée. Quand il en concevait une, il l'abandonnait pres-

que aussitôt, s'il n'en trouvait pas la confirmation directe au moyen d'une nouvelle expérience.

M. Chauveau s'était aussi grandement occupé de ces questions, et toutes ces observations tendaient à trouver une explication des phénomènes de l'immunité. Ces observations ont, à notre avis, une importance capitale : les faits expérimentaux et les phénomènes naturels qu'il a interprétés, sont définitivement acquis, et seront des jalons pour guider sûrement les chercheurs dans la voie tracée par la théorie de l'immunité.

La science en était à ce point, lorsque nous trouvâmes une explication commune aux phénomènes des maladies infectieuses et aux faits expérimentaux des vaccinations. Cette explication ne nous fut donnée ni par une nouvelle découverte, ni par une substance jusqu'alors inconnue : non ; nous la trouvâmes dans l'application d'une loi connue de tout le monde, et qui était néanmoins restée stérile.

Ayant la conviction qu'en donnant une trop grande importance aux faits expérimentaux, on avait mis obstacle au développement du principe, nous abandonnâmes tout à fait ce terrain pour avoir uniquement recours au raisonnement et à la logique.

C'est ainsi que nous arrivâmes à des conclusions, jugées téméraires par quelques-uns, mais que nous persistions à considérer comme devant rendre tôt ou tard quelques services à la science.

Ainsi l'ont également cru grand nombre de savants qui se sont occupé de notre livre, soit dans les revues scientifiques, soit dans les académies.

Il en est parmi eux qui, à l'aide de la théorie de l'immunité par les leucomaïnes, ont expliqué des phénomènes dont on ne s'était pas jusqu'alors rendu compte. Certaines de leurs explications ajoutent une valeur si grande à notre théorie, et sont elles-mêmes tellement intéressantes, que nous les transcrivons dans cette nouvelle édition, comme suite au chapitre : *Explication de plusieurs phénomènes* (1).

Il en est d'autres qui ont encouragé les chercheurs à suivre cette voie nouvelle, croyant qu'elle peut conduire à la véritable pathogénie.

Nous ignorons jusqu'à quel point a été suivi ce conseil, mais nous trouvons à ce sujet deux notes présentées l'année dernière à l'Académie des sciences. Ces notes, tant par le nom des auteurs que par l'importance des faits relatés, donnent à notre théorie une confirmation éclatante (2).

C'est au mois de septembre 1886 que nous publiions la première édition de *l'Immunité par les leucomaïnes*.

Trois ans se sont écoulés depuis cette publication.

Dans cet intervalle un grand nombre de travaux ont été publiés sur le même sujet, car cette science

(1) Troisième partie. Chapitre IV.
(2) Notes justificatives. Notes III, IV et V.

nouvelle fait tous les jours de sensibles progrès.

A-t-il paru cependant quelque travail scientifique qui détruise notre raisonnement ? Nous ne le croyons pas. Bien des études attribuent l'immunité à des causes très différentes ; mais il en est deux très importantes qui sont venues corroborer notre démonstration.

La première, œuvre de M. Pasteur, a paru sous forme de lettre, en février 1887, dans les annales de l'Institut qui porte son nom.

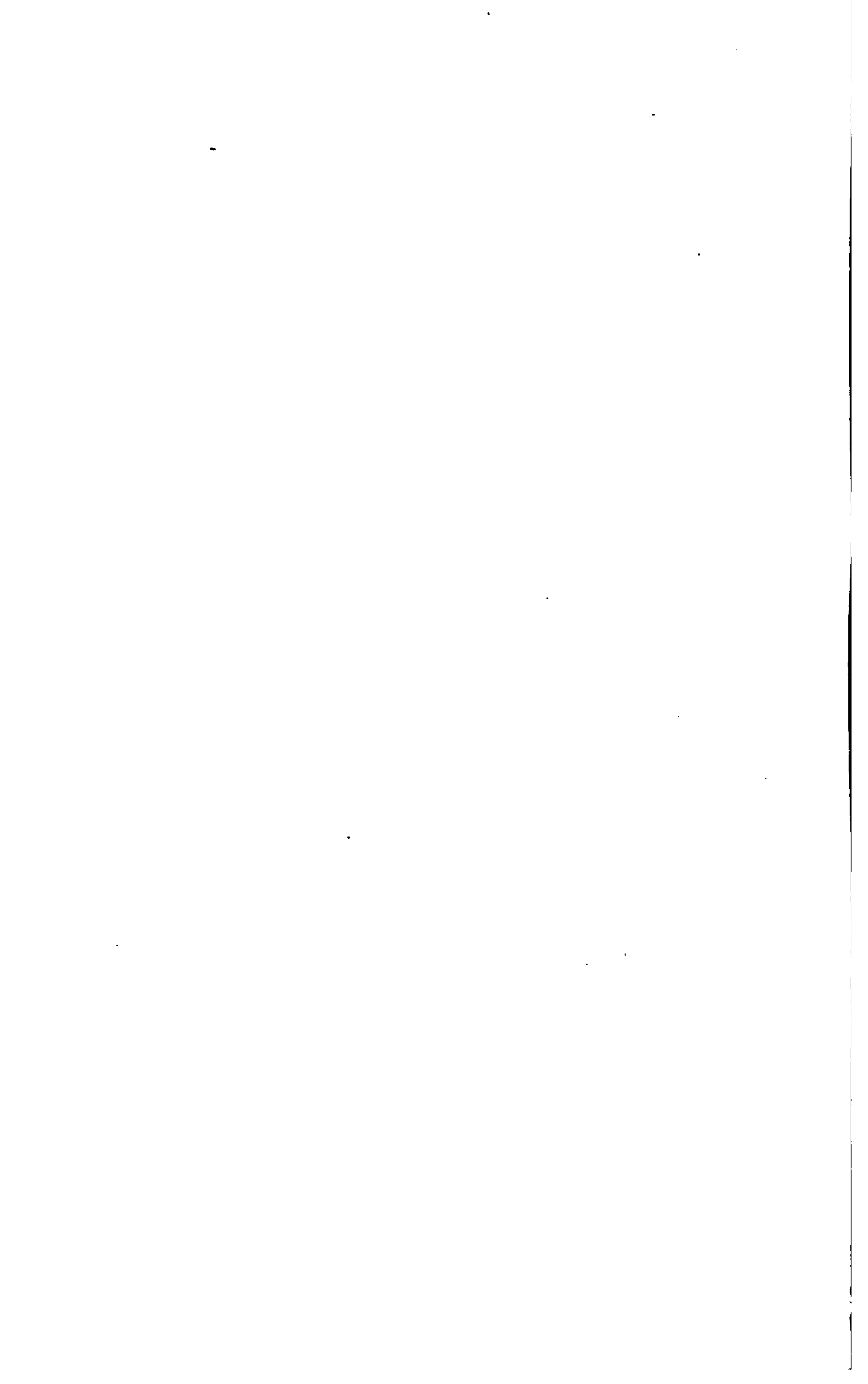
La seconde est due à M. Chauveau, et a été publiée dans la *Revue de médecine* (mois de mai 1887).

Ces deux études sont parfaitement d'accord avec le principe de notre théorie ; elle y reçoit une consécration nouvelle (1).

Les objections, nous le reconnaissons sans peine, n'ont pas manqué à notre travail, mais elles sont peu nombreuses, et ne nous paraissent pas si fortes qu'elles puissent nuire au développement de notre théorie.

Je prie le lecteur de lire le chapitre dans lequel je discute la valeur de ces objections.

(1) Notes justificatives. Notes I et II.



PREMIÈRE PARTIE

THÉORIE DE L'IMMUNITÉ



PREMIÈRE PARTIE

THÉORIE DE L'IMMUNITÉ

CHAPITRE PREMIER

THÉORIES ACTUELLES DE LA VACCINATION ET DE L'IMMUNITÉ

La médecine ne compte que très peu de remèdes dont le résultat soit positif et certain, or, parmi ces remèdes, il faut bien placer en première ligne les vaccinations qui sont connues et acceptées.

Soit dans la petite vérole, soit dans le choléra des poules, soit dans le charbon, la péripneunomie et autres maladies des bêtes, soit aujourd'hui dans la guérison de la rage, l'action du médicament curatif ou préventif donne des résultats d'une infaillibilité frappante.

Il est donc de la plus haute importance de chercher quelle est la cause commune d'une action si grande ; il faut croire qu'il existe quelque chose de semblable dans la manière d'agir de toutes les vaccines.

Je sais bien que l'on a essayé d'expliquer l'action pro-

phylactique des vaccins, mais je ne crois pas à l'exactitude des théories inventées car elles sont démenties par les dernières expériences pratiquées par M. Pasteur et autres savants, dans les vaccinations récemment mises en usage.

Deux questions se présentent :

Qu'est-ce que la vaccine (1) ?

Comment agit-elle ?

Quand on ne connaissait que le vaccin de la petite vérole que l'on prend d'une vache ayant une maladie semblable à la variole, on disait : C'est en introduisant chez l'homme le virus de cette maladie qu'on produit chez lui une maladie très légère, et comme elle est semblable à celle de la petite vérole, elle rend la *nature* réfractaire à son similaire.

Pourtant il y avait une autre manière de devenir vacciné, c'était en se rendant malade de la même maladie : on n'ignore pas que les sujets une fois atteints de la petite vérole jouissent de l'immunité contre cette maladie pour un temps plus ou moins long.

Plus tard, à la suite des grands progrès de l'art vétérinaire, on a fait des vaccinations en tirant le virus de la maladie même (2) : donc ce n'était plus une maladie semblable, mais la même maladie, atténuée, qu'on voulait faire supporter à celui qui devait devenir vacciné, ce qui

(1) Afin de m'expliquer plus clairement et plus brièvement, qu'il me soit permis d'employer les mots *vaccine* et *vaccination* pour exprimer le fait d'inoculation d'un virus quelconque, ayant pour but de donner l'immunité.

(2) « Naguère, sous l'influence de M. Pasteur, on ne croyait guère en ce qui regarde la production des immunités artificielles, qu'à l'efficacité des inoculations faites avec des races de virus atténués par la culture. C'était méconnaître les excellents résultats donnés chaque jour par d'autres pratiques, dans lesquelles n'intervenait que l'emploi des virus forts. » (Congrès de Grenoble, 1885, communication de M. CHAUVEAU.)

se rapprochait plus de la vaccination naturelle produite par la maladie elle-même.

Il fallait donc croire que c'était la maladie elle-même, quoique très légère, qui produisait le bienfait de l'immunité.

Mais voilà que, comme le disait M. Chauveau au Congrès de Grenoble (1) du mois d'août de l'année passée, il y a beaucoup de vaccinations chez les bêtes qui ne présentent aucun symptôme de la maladie, ce qui pourrait fort bien nous faire croire qu'on n'a pas produit la maladie que l'on désirait prévenir.

En acceptant l'opinion que c'était la même maladie plus ou moins forte que l'on produisait chez l'individu vacciné, on s'expliquait la chose d'une manière assez plausible.

On disait d'abord que le virus que l'on inocule est un virus atténué au moyen des différentes cultures, ou par ses conditions naturelles, comme celui de la vache pour la petite vérole.

Ce virus, qui d'après les études des hommes les plus

(1) D'autres personnes font une objection inverse : il n'y a aucun fonds à faire sur de telles inoculations, disent-elles, parce qu'elles sont inactives, et qu'en tous cas elles ne produisent rien qui, de près ou de loin, ressemble aux symptômes du choléra.

Il est encore plus facile que tout à l'heure de répondre à l'objection, grâce à la multiplicité de ces analogues. Du virus vaccin inséré dans le tissu conjonctif d'un sujet de l'espèce bovine ne provoque aucune des manifestations cutanées caractéristiques de la vaccine, et cependant, sur les animaux inoculés de cette manière, l'immunité anti-vaccinale est si solide qu'il n'y a plus moyen de faire naître l'exanthème vaccinal par piqûres sous-épidermiques. Les injections intra-veineuses de ce même virus-vaccin sur les animaux de l'espèce chevaline ne déterminent qu'exceptionnellement cet exanthème, et pourtant les sujets qui ont échappé sont aussi bien garantis que les autres contre les effets de l'inoculation cutanée classique. Les mêmes injections intra-veineuses, pratiquées sur le bœuf avec le virus du charbon emphysémateux ou le virus péripneumonique, etc., ne font naître ni la maladie de Chabert, ni la péripneumonie, ni rien même qui en

compétents, est un être vivant, un *microbe* (1) de nature végétale ou animale, prend à l'économie de l'homme les éléments qui lui sont nécessaires pour son existence et c'est en lui enlevant ces substances qu'il rend cette économie réfractaire à la vie et au développement d'un microbe semblable quand il se présentera pour produire la maladie.

Même en acceptant l'existence de microbes atténués, il faudrait toujours que ces microbes introduits par la vaccination chez l'homme ou la bête se multipliassent et arrivassent au même résultat que les microbes de la maladie, pour enlever toutes les substances favorables à leur nourriture. Pour atteindre ce but, il faut admettre, puisqu'ils sont plus faibles, qu'ils doivent être plus nombreux, et, dans ce cas, on aurait à redouter les mêmes conséquences funestes que dans la maladie, car à la puissance morbide de chaque microbe serait substituée celle d'une plus grande quantité de microbes (2).

Je trouvais ces explications bien peu vraisemblables

rappelle tant soit peu les symptômes, et néanmoins ces injections créent une très solide immunité. Résultats semblables avec les injections sous-cutanées du virus péripneumonique. (Congrès de Grenoble, *le Temps*, 16 août 1885.)

(1) Le mot *microbe*, en effet, qui veut dire seulement *petit être vivant*, ne préjuge rien quant à la nature animale ou végétale des êtres en litige (*a*). Il a été adopté par M. Pasteur et approuvé par M. Littré dont chacun connaît la compétence en matière de néologismes; il est généralement usité en France depuis quatre ou cinq ans et on peut le considérer comme définitivement acquis à la langue française. (*Les Microbes, les ferments et les moisissures,* par le Dr E.-L. Trouessart, Introd. p. 4.)

(*a*) M. Béchamp appelle ces microbes *microzymas* ou petits ferments, les réactions chimiques, résultats de leur activité vitale, étant généralement des fermentations.

(2) Mais cette théorie n'est pas à l'abri de certaines objections. Grawitz

lorsque je lus dans un article du Dr Respaut (1) que M. Ferran ne vaccinait pas avec le microbe et que le bienfait de l'immunité était produit par le bouillon qui avait reçu le microbe.

Dans une autre note publiée cet hiver, M. Ferran disait lui-même, que c'était en habituant la nature de l'homme au poison produit par le microbe (2) qu'il rendait cette nature réfractaire à la maladie, de la même manière qu'on arrive à l'immunité par rapport à l'action de la morphine en en faisant un fréquent usage.

Voilà une explication tout à fait différente : la cause de la maladie et de la mort ne serait plus le microbe, mais bien le poison de ce microbe et ce serait à lui-même que l'on attribuerait l'action médicale.

Ce changement dans les effets d'une substance passant de l'état toxique à l'état prophylactique par l'usage habituel, reste sans explication et M. Ferran dit : « Celui qui expliquera ceci expliquera aussi l'effet de ma vaccine. »

Je trouve assez contraire à la raison humaine l'idée d'attribuer à la même cause la mort et la vie.

Si le poison est la cause de la mort dans la maladie, il

se demande comment il se fait que l'économie qui peut fournir des aliments à l'énorme prolifération des microbes d'une maladie virulente grave, telle que le charbon grave ou mortel, peut être épuisée par la végétation bien plus modérée du même virus atténué. (*Les Immunités morbides,* par le Dr W. Dubreuilh, p. 190.)

(1) Journal *le Temps*, numéro du 23 juillet 1885.

(2) Comme la maladie du choléra est l'effet d'un empoisonnement produit par un champignon vénéneux, bacille-virgule, on explique l'immunité par un phénomène de tolérance de l'organisme pour ce poison. Le microbe inoculé ne se généralise pas et il ne se reproduit pas non plus dans le tissu cellulaire : donc il n'y a pas de danger en l'employant comme vaccin. L'action de ce vaccin est due à la substance active que forment dans son protoplasma les germes inoculés. (M. J. Ferran, Lettre à M. Charles Cameron.)

est difficile d'admettre qu'en l'introduisant dans le corps on puisse arriver à empêcher les effets de ce même poison quand il sera présenté par la maladie, car il y aurait là une addition de poisons, et l'addition de deux quantités homogènes doit toujours donner une quantité plus grande, par conséquent, dans ce cas, le poison devrait être plus puissant.

C'est en lisant ces notes de M. Ferran traduites par M. Respaut que j'ai conçu une explication bien plus simple, qui démontre d'une manière beaucoup plus logique tous les phénomènes qui se rapportent aux maladies infectieuses et à leur vaccin.

L'exposition de la théorie qui en ressort fera l'objet de ce livre.

CHAPITRE II

VACCINATION ET IMMUNITÉ

Pour mieux faire comprendre au lecteur notre théorie sur le vaccin du choléra, et en général sur tous les vaccins de toutes les maladies infectieuses, je lui ferai suivre les mêmes raisonnements par lesquels mon esprit a dû passer pour y arriver.

Le point de départ, je l'ai trouvé dans une note de M. Ferran qui dit :

« Le microbe ne se reproduit pas dans le tissus cellulaire, et son action prophylactique est due, selon moi, à une sorte d'accoutumance ou d'habitude de l'organisme à la substance active, diffusible, apportée par le microbe (1). »

Ce n'est donc plus, dans ce cas, le microbe plus ou moins atténué de la maladie ou d'une maladie semblable qui produit par inoculation l'immunité de la maladie. C'est, d'après M. Ferran, le bouillon, qui contient la substance active, diffusible, apportée déjà par le microbe.

(1) Voyez Appendice n° 1.

Nous savons aussi d'après M. Wirchow, que l'existence du bacille-virgule, à titre de micro-organisme spécifique du choléra asiatique, est aujourd'hui une question résolue.

Et je crois de même qu'il faut accepter avec M. Van Ermengen, s'appuyant sur les conclusions de Koch « qu'on est forcé d'admettre en l'absence de toute matière contagionnante de nature animée, outre les virgules, que celles-ci sont les agents de la transmission et la *cause* même du mal. »

Nous voilà donc en présence de deux faits, d'un côté l'existence des micro-organismes *bacilles-virgules* comme cause de la maladie du choléra (1), et de l'autre le fait vérifié par M. Ferran que l'introduction dans l'organisme humain d'une quantité de bouillon ayant servi à la culture du même bacille-virgule, produit l'immunité (2).

(1) La troisième et dernière hypothèse est qu'il existe une relation de cause à effet entre le processus cholérique et le bacille-virgule. Pour moi le fait est démontré. (Koch.)

Après cet examen de nombreuses bactéries qui, tour à tour et sans grande apparence de raison, ont été déclarées identiques à celles du choléra, je me crois en droit de conclure *qu'on n'a pas trouvé jusqu'ici de microbe semblable à celui de Koch, ailleurs que chez les cholériques* (Dr E. Van Ermengen.)

On dit encore : Ces inoculations, avec quoi les pratiquez-vous? Avec des cultures de coma-bacillus? Mais êtes-vous donc certain que ce microbe soit l'agent essentiel du choléra?

Cette objection est grave, mais elle perd tous les jours du terrain. (Association française pour l'avancement des sciences. — Congrès de Grenoble. *Le Temps*, 6 août 1885.)

A mon avis, ces organismes sont la cause du choléra et le devancent. Quelques-uns croient qu'ils sont l'effet de la maladie, mais, comme je l'ai déjà dit, ceci n'est pas possible. (Dr Koch, Séance du 26 juillet 1884, *Conseil impérial de Berlin.*)

(2) Je sais fort bien que beaucoup de lecteurs repousseront cette hypothèse en disant que l'on n'a pas prouvé l'efficacité du système Ferran. Mais, même en supposant ma prémisse fausse, je prie le lecteur de suivre mon raisonnement, car, dans toutes les sciences, on admet des suppositions quelquefois tout à fait imaginaires, ayant pour but d'aller à la rencontre soit d'une loi, soit d'une théorie. (L'Auteur.)

Quelle est donc la composition de ce bouillon qui produit un tel bienfait ?

Si ce bouillon agit comme un poison, sur quoi exerce-t-il son action ?

Voilà les questions que nous allons examiner.

On appelle microbe tout être vivant trop petit pour être vu à l'œil nu.

Le bacille-virgule (1) dont il s'agit est un être vivant, végétal ou animal, ceci nous importe peu, au point de vue sous lequel j'étudie la question.

Quelle est la condition de tout être vivant pour vivre? La condition *sine quâ non*, de se trouver en présence de substances favorables à sa vie, de prendre ces substances, et de les éliminer tout à fait transformées, c'est-à-dire de rendre d'autres substances.

Les bacilles, donc, qui ont vécu dans le bouillon que M. Ferran prépare, ont enlevé à ce bouillon des substances et en ont rendu d'autres.

Voyons maintenant ce qui se passe sous ce rapport chez les êtres les plus perfectionnés, dont les fonctions nous sont plus connues.

Si on introduit un homme dans un appartement où l'on aura placé différents mets et que l'on ferme hermétique-

(1) Le bacille-virgule ainsi que tout autre organisme doit suivre les lois de la végétation de même que les grandes plantes : il doit se reproduire

ment, cet homme au bout de quelque temps deviendra maladif, sa respiration sera de plus en plus pénible, et la mort ne se fera pas attendre.

C'est parce que l'air que l'appartement contenait sera tout à fait changé, l'oxygène sera devenu de plus en plus rare et aura été remplacé par la vapeur d'eau, l'acide carbonique et les gaz ammoniacaux produits par les sécrétions et les déjections du sujet.

Le changement, dans cet espace, deviendra tôt ou tard complet. Les éléments propres à la vie de l'homme auront été remplacés par des éléments ou inutiles ou toxiques (1).

Si c'est un végétal que nous prenons pour sujet de cette expérience, le résultat sera pareil.

Que l'on enferme une plante, placée dans un pot rempli de terre, sous une cloche de verre, cette plante aura tout ce qu'il faut à sa vie, seulement en quantité limitée et dans un espace restreint, ce qui nous permettra de recueillir les produits de son existence.

Bientôt aussi, ses feuilles deviendront sèches, sa couleur pâlira et la mort viendra inévitablement.

L'influence bienfaisante du soleil, qui excite l'activité des globules du chlorophylle placé dans les cavités de la cellulose, deviendra bientôt inutile, n'ayant plus de carbone à absorber. L'oxygène à l'état gazeux sera contraire à sa vie. L'eau disparaîtra à cause de la réduction partielle

en donnant naissance à ses similaires et il ne peut pas naître d'un végétal appartenant à une autre espèce, et encore moins il ne peut pas être le produit de rien. (Dr Koch, séance du 26 juillet 1884. *Conseil impérial de Berlin.*)

(1) L'homme après s'être nourri par la respiration et par la digestion au moyen de l'oxygène de l'air et de l'hydrogène, du carbone, etc., des aliments, rend, soit par la transpiration, soit par les déjections, les substances qui qui sont nuisibles ou superflues. (Lavoisier.)

qu'elle supporte dans l'intérieur des plantes; la terre perdra son ammoniaque, la potasse, l'acide phosphorique, etc. Tous les éléments propres à la vie végétale disparaîtront et seront remplacés par les éléments toxiques pour cette vie.

Le poisson que l'on enfermerait dans un globe de cristal, même en le laissant en contact avec l'air, périra au bout de quelques jours, ayant laissé aussi dans l'eau les produits de sa vie.

Chez tous ces individus, les substances produites par leur vie sont toxiques pour leur propre vie.

Le bouillon de culture de M. Ferran doit donc contenir soit en suspension, soit en dissolution, des substances toxiques pour les bacilles-virgules (1).

D'après ce que nous avons dit, il est évident que si dans ce bouillon on introduisait des microbes nouveaux, ils y périraient de la même façon que des hommes mourraient en entrant dans une chambre où seraient morts déjà d'autres sujets, après avoir absorbé tous les éléments de vie que cette chambre renfermait et y avoir laissé les produits de leur existence.

Le système Ferran consiste donc à introduire dans l'organisme humain les leucomaïnes (2) des bacilles-vir-

(1) Le bacille-virgule, ainsi que tout autre organisme, doit suivre les lois de la végétation, de même que les grandes plantes. (Dr Koch, séance du 26 juillet 1884. *Conseil impérial de Berlin.*)

(2) On donne indifféremment aujourd'hui le nom de ptomaïnes, qui signifie bases cadavériques, aux bases organiques retirées des matière albuminoïdes soumises à la putréfaction, ainsi qu'à celles que l'on peut extraire des tissus de l'homme et des animaux vivants et qui se produisent durant la vie normale; à cause de cette double origine, je propose de donner à ces bases le nom de *leucomaïnes* tiré de λεύκωμα (blanc d'œufs). (*Dictionnaire de chimie pure et appliquée*, par Ad. Wurtz.)

Nota. — En usant dans tout ce travail du mot *leucomaïnes*, je ne lui don-

gules; et si ce système a de l'efficacité, c'est parce que, quand ces bacilles entrent dans l'organisme par contagion, la présence de leurs propres leucomaïnes rend leur vie maladive et finit par causer leur mort.

Par un autre raisonnement, nous pouvons aussi soutenir la même thèse.

D'après ce que nous avons dit, nous avons deux hommes vaccinés contre le choléra par deux systèmes différents; l'un ayant eu la maladie, l'autre chez lequel on a introduit les leucomaïnes du bacille-virgule.

Selon toute probabilité, si nous rencontrons quelque chose de commun chez ces deux individus, ce point commun sera la cause de l'immunité.

Comme M. Ferran nous dit que son bouillon ne contient d'autre substance active produisant l'immunité, que le poison éliminé par le microbe, il nous faut chercher cette substance chez l'homme, dans l'état d'immunité qui suit la maladie.

Le microbe, se propageant dans l'organisme, prend à celui-ci toutes les substances dont il a besoin pour sa nutrition (1).

nerai pas la signification restreinte de Würtz; je l'emploierai comme significatif de l'ensemble ou d'une partie des produits d'élimination qui sont le résultat des fonctions vitales d'un micro-organisme quelconque. (L'Auteur.)

(1) Par les actes de sa nutrition, le microbe fait la gravité de la maladie et amène la mort. On peut aisément le comprendre. Le microbe, par

Ces substances sont également nécessaires aux fonctions vitales de l'homme.

L'homme, comme tout être organisé, a besoin des éléments qui constituent l'ensemble de son organisme dans une quantité et une proportion données; cette proportion et cette quantité constituant l'état de santé.

La perte d'une quantité plus ou moins grande de ces éléments altère cet équilibre, et le trouble qui en résulte est appelé maladie.

L'état de santé étant représenté par exemple par la formule $3\,a + 3\,b + 3\,c + 3\,d$, l'état de maladie serait représenté par $1\,a + 1\,b + 1\,c + 1\,d$.

L'homme, après la maladie et sa convalescence jouit d'une parfaite santé, ce qui prouve qu'il a repris toutes les substances qu'il avait perdues, c'est-à-dire qu'il est revenu à la première formule, $3\,a + 3\,b + 3\,c + 3\,d$.

Avec ces substances, avec cette formule, il ne jouissait pas de l'immunité avant la maladie.

Donc cette formule ne donne pas l'immunité. L'homme pourtant, après la maladie infectieuse, jouit de l'immunité; donc cette condition doit être attribuée à la présence de nouvelles substances.

La formule qui représenterait cet état serait donc $3\,a + 3\,b + 3\,c + 3\,d + x$.

exemple, est *aérobie*, il absorbe pendant sa vie de grandes quantités d'oxygène et il brûle beaucoup des principes de son milieu de culture, ce dont il est facile de s'assurer en comparant les extraits du bouillon de poule avant et après la culture du petit organisme. Tout annonce que cet oxygène nécessaire à sa vie, il le prend aux globules sanguins, à travers les vaisseaux, et la preuve en est que pendant la vie et souvent loin encore des approches de la mort, on voit la crête des animaux malades devenir violacée alors que le microbe n'existe pas encore dans le sang, ou en quantité si faible qu'il échappe à l'observation microscopique. (PASTEUR, *Comptes rendus. Académie des sciences*, 3 mai 1880.)

Une observation très importante de M. Chauveau vient à l'appui de ce que nous venons de dire (1).

Cherchons, maintenant, la substance x de la formule qui représente l'état d'immunité coexistant avec l'état de parfaite santé.

(1) « Dans la Note qui relate les faits dont je viens de m'occuper, M. Pasteur discute de nouveau (*Comptes rendus*, p. 536) l'interprétation qu'il convient de donner de l'immunité acquise ou renforcée par une première inoculation. Quoique mon nom soit mêlé à cette discussion, je ne serais pas intervenu s'il ne m'avait paru que M. Pasteur n'a pas bien compris ma pensée et mes intentions. Je n'ai pas eu la prétention d'édifier une théorie de l'immunité (le moment ne me paraît pas venu encore) et de l'opposer à celle de M. Pasteur. Chemin faisant, j'ai rencontré un fait, à l'explication duquel il me paraissait difficile d'appliquer la théorie adoptée par M. Pasteur et je l'ai dit. Cette difficulté existe encore aujourd'hui. Il s'agissait de l'étude comparative des inoculations pratiquées les unes avec de très petites quantités d'agents infectieux, les autres avec de grandes quantités, tant sur les moutons algériens pourvus seulement de leur immunité naturelle, que sur ceux dont l'immunité a été renforcée par une ou plusieurs inoculations préventives. J'ai démontré (et je suis en mesure de rendre ma démonstration plus complète) que l'on a bien plus de chance de réussir à produire le sang de rate complet, c'est-à-dire mortel, avec les inoculations qui introduisent d'un seul coup dans l'organisme un grand nombre d'agents infectieux. Comment faire accorder ce fait avec la théorie de l'épuisement?

« *Comment un organisme duquel une ou plusieurs cultures antérieures auraient fait disparaître la plus grande partie des matières nécessaires à la prolifération des agents infectieux du charbon, se prêterait-il mieux à la pullulation de ces agents avec une semence abondante qu'avec une quantité de semence réduite au minimum? Si la pauvreté du terrain est un obstacle à la culture, cette cause de stérilité ne devra-t-elle pas se manifester avec d'autant plus d'évidence qu'on donnera au terrain plus de germes à faire proliférer?* Ce qui se passerait certainement dans un tube à culture, ne doit-il pas se manifester également dans l'organisme animal? Voilà mon objection. Je l'ai formulée dans une interprétation théorique du fait que j'avais observé en disant que les inoculations bactéridiennes *comparatives avec peu ou beaucoup de virus se comportent chez le mouton algérien, comme si les agents infectieux rencontraient dans l'organisme de l'animal des matières ou agents contre lesquels les premiers auraient à lutter pour vivre et se multiplier, et dont ils triomphent plus facilement quand ils sont en grand nombre.*

« C'est avec le plus grand plaisir que je verrai cette objection écartée de la théorie adoptée par M. Pasteur, théorie basée sur les faits d'une très séduisante expérience à laquelle je n'ai pas ménagé les témoignages de mon admiration. » (Note de M. A. Chauveau. *Académie des sciences*, 18 octobre 1880.)

Les microbes, causes de la maladie, pendant leur séjour dans l'organisme animal, en exerçant leurs fontions vitales, doivent nécessairement y avoir laissé les produits, résultats de leur existence.

Pendant un temps plus ou moins long, ces substances doivent se trouver dans l'individu après la maladie. Elles sont les mêmes que celles contenues dans le bouillon de culture dont nous avons parlé plus haut.

Donc, ces substances que nous nommons *leucomaïnes* et qui se trouvent également chez l'homme ayant l'immunité après la maladie, et chez celui qui la possède après vaccination de M. Ferran, sont bien celles qui produisent le bienfait de l'immunité.

Par un troisième raisonnement encore, nous arriverons aux mêmes conclusions.

Les maladies infectieuses sont produites par des micro-organismes. Ces maladies présentent le caractère de la non-récidivité.

L'état d'immunité qui survient après ces maladies doit être produit, ou bien par l'effet de la soustraction faite par les microbes des substances qui se trouvent dans l'organisme animal, ou bien par la présence de nouvelles substances.

La première des deux thèses n'est pas admissible après l'observation faite par M. Chauveau.

Il faut donc accepter que c'est la présence d'une substance qui donne l'immunité.

Comme l'état d'immunité arrive toujours après la présence dans l'organisme animal, de micro-organismes, il

faut croire que la substance qui produit cette immunité a été créée par ce micro-organisme.

Pourquoi la substance produite par le micro-organisme, cause de la maladie, doit-elle produire l'immunité ?

C'est l'effet d'une loi générale.

Comme nous l'avons dit plus haut, chez tous les êtres organisés, les substances qui sont produites et éliminées par leurs fonctions vitales, sont toxiques pour leur propre vie (1).

Les leucomaïnes des micro-organismes doivent donc être contraires à la vie de ceux-ci (2).

(1) Un des faits les plus intéressants observés dans le développement des micro-organismes septiques, c'est que les produits de décomposition effectués par eux ont, sur leur propre organisme, une influence excessivement nuisible. Influence qui arrête leur multiplication au point que, après une certaine accumulation de ces produits, les organismes cessent de croître et peuvent même périr tout à fait.

Ainsi, les substances qui appartiennent aux séries aromatiques, l'indol, le skatol, le phénol, etc., et qui naissent de la putréfaction des matières protéiques, ont sur la vie de beaucoup de micro-organismes une influence fatale, comme l'ont démontré Wernich et d'autres auteurs. (Dr E. KLEIN. *Microbes et maladies,* page 249.)

L'urée est le dernier résidu de la combustion des substances azotées; elle est illiminée par l'urine.

La cessation de l'expulsion de cette urée produit une maladie qui est l'effet de l'intoxication produite par la diffusion dans le sang de cette substance.

C'est donc une substance qui doit être éliminée et qui, quand elle reste dans l'organisme de l'homme, manifeste sa propriété toxique. (L'AUTEUR.)

(2) Est-ce bien là néanmoins, la seule explication possible des phénomènes? Non, à la rigueur. On peut se rendre compte des faits de la non-récidive en admettant que la vie du microbe au lieu d'enlever ou de détruire certaines matières dans le corps des animaux, en ajoute, au contraire, qui seraient pour ce microbe un obstacle à un développement ultérieur. L'histoire de la vie des êtres inférieurs, de tous les êtres en général, autorise une telle supposition. Les excrétions nées du fonctionnement vital peuvent s'opposer à un fonctionnement vital de même nature. Dans certaines fermentations, on voit des produits antiseptiques prendre naissance pendant et par la fermentation même et mettre fin à la vie active des ferments et aux fermentations, longtemps avant l'achèvement de celles-ci. Dans les cultures de notre microbe, il pourrait y avoir formation de produits,

Par conséquent l'effet de l'immunité doit être attribué à l'action toxique des leucomaïnes sur les micro-organismes qui doivent produire la maladie.

dont la présence expliquerait à la rigueur la non-récidive et la vaccination. (PASTEUR, *Comptes rendus. Académie des sciences*, 26 avril 1880.)

Beaucoup de microbes paraissent donner naissance dans leur culture à des matières qui ont la propriété de nuire à leur propre développement. (*Comptes rendus. Académie des sciences*, 26 octobre 1885. *Note* PASTEUR.)

Lorsque l'être (microbe) vieillit dans une liqueur, qu'il en a épuisé les éléments assimilables, *qu'il y a déposé ses propres produits d'élimination dont non seulement il n'a pas besoin, mais dont il doit à tout prix fuir la présence*, on voit se former, en un ou plusieurs points du filament ou à l'une des extrémités de l'article court et isolé, une petite masse plus réfringente, plus brillante que le reste du protoplasma, et dont le contour, toujours mal accusé et un peu nébuleux, devient de plus en plus noir et épais. C'est le spore. (*Le Microbe et la maladie,* par E. DUCLAUX, p. 30.)

Souvent il suffit que la bactérie ait vécu pendant quelque temps dans un milieu, pour rendre ce milieu impropre à sa végétation, par l'accumulation trop considérable de produits de décomposition nuisible à son développement. C'est ainsi que la *fermentation lactique est arrêtée, au bout de peu de temps, par la formation de l'acide lactique.* Il faut, pour qu'elle puisse se continuer, ajouter au liquide une quantité suffisante de craie ou de blanc de zinc, afin de neutraliser l'acide au fur et à mesure de sa formation. (*Leçons sur les bactéries*, par M. DE BARY. Traduites et annotées par M. Wasserzug, p. 106.)

Dans d'autres espèces, en particulier dans les espèces à endospores, on peut dire que les spores ne se forment que lorsque le substratum nécessaire à la végétation de l'espèce a été épuisé, autrement dit, lorsqu'il est devenu impropre à cette végétation.

On peut se demander s'il faut chercher la raison de ce phénomène dans ce fait, que les éléments nutritifs utiles ont été consommés en totalité, *ou bien parce qu'il y a eu accumulation des produits d'élimination,* ou bien encore, etc... (*Leçons sur les bactéries*, par M. DE BARY. Traduites par M. Wasserzug, p. 109.)

M. Duclaux, s'occupant de la culture de l'*aspergillus niger,* dans le milieu nourricier composé par M. Raulin, dit : « L'introduction de 1 gramme de fer dans le milieu nutritif amène une augmentation de plus de 800 gr. dans la récolte. Malgré cette ressemblance, le rôle du zinc et celui du fer sont tout à fait différents. Le zinc entre dans la plante, comme élément constitutif de ses tissus. Le fer ne paraît utile que parce qu'il détruit ou annihile, au fur et à mesure de sa production, un poison secrété par la plante. En s'accumulant dans le liquide, ce poison finirait par la tuer; *c'est une de ces excrétions que tous les êtres vivants produisent, et dont ils doivent à tout prix se débarrasser*. (*Le Microbe et la maladie,* par E. DUCLAUX, p. 69.)

» La bactéridie, suivant M. Toussaint, déposerait dans le sang des ani-

maux, où elle se multiplie, une matière qui peut devenir son propre vaccin. Par la philtration à froid, dans un cas, par la chaleur de 55 degrés dans l'autre, on éloigne ou on tue la bactéridie. Dès lors, l'inoculation du sang philtré ou l'inoculation du sang chauffé, introduirait dans le corps des animaux inoculés la matière vaccinale privée de bactéridies ; M. Toussaint mêlait, en outre, arbitrairement à ses explications la croyance à une prétendue action phlogogène du sang charbonneux. Si l'exposition de M. Toussaint eût été fondée, la question des virus-vaccins, telle que je l'ai présentée, aurait été tout entière à reprendre. »

Ce que nous venons de transcrire se trouve dans une note lue par M. Pasteur à l'Académie des sciences où il s'occupe de prouver que l'interprétation donnée par M. Toussaint n'est pas admissible. A la fin de la lecture de cette communication, M. Bouley déclare que M. Toussaint avait plus tard reconnu que son interprétation avait été erronée. Pourtant, aujourd'hui, après six ans, M. Pasteur n'est plus aussi sûr de son ancienne théorie, puisque, comme on le lira dans une note qu'il adressait dernièrement à l'Académie, au sujet du vaccin rabique, il est disposé à revenir sur les expériences qu'il avait faites à propos d'une interprétation semblable à celles de M. Toussaint, et qu'il avait lui aussi conçue dans les phénomènes qui accompagnent le vaccin du choléra des poules. (L'Auteur.)

« Tandis que les (bactéries) sont toutes susceptibles de décomposer certaines combinaisons organiques contenant de l'azote, elles peuvent à leur tour produire certains composés chimiques qui dans quelques cas sont bien définis pour une espèce déterminée. Tel est le cas des diverses bactéries qui se rapportent aux fermentations lactiques et butyriques, ainsi qu'à la production des acides appartenant aux séries aromatiques. Pour beaucoup de bactéries qui se rattachent à la putréfaction et aussi pour beaucoup d'organismes pathogènes, ces produits chimiques ont un effet nuisible. De petites quantités empêchent leur développement et des proportions plus grandes de ces substances les tuent complètement. » (*Microbes et maladies*, par le Dr E. Klein, pp. 54 et 55.)

CHAPITRE III

CONCLUSIONS

1° Toute maladie infectieuse est l'effet du trouble produit dans l'organisme animal par la soustraction des substances nécessaires à son économie ; soustraction faite pour nourrir les fonctions vitales de nombreux micro-organismes.

2° L'état d'immunité plus ou moins prolongé, chez l'individu qui a été atteint d'une maladie infectieuse, n'est pas l'effet d'une condition négative de son économie ; c'est-à-dire, ce n'est pas parce que son organisme est privé des substances nécessaires à la vie du microbe, cause de cette maladie, mais bien parce qu'il y a dans cet organisme des leucomaïnes du même microbe. Et tant que ces leucomaïnes resteront chez lui, il jouira de l'immunité contre la maladie.

3° La vaccination, pour prévenir une maladie infectieuse, doit donc consister à introduire dans l'organisme, par un moyen artificiel, les leucomaïnes du microbe qui produit la maladie que l'on veut prévenir.

4° La production de ces leucomaïnes pourra être obtenue, soit au moyen de ce qu'on a appelé jusqu'ici une culture, soit en introduisant le même microbe dans un milieu de l'organisme animal où ce microbe ne puisse se propager, ayant pourtant une vie d'une durée suffisante pour produire la quantité de leucomaïnes nécessaire pour assurer l'immunité (1).

(1) On oubliait qu'il faut tenir compte, non seulement des qualités du virus, mais encore de la manière dont on le met en rapport avec l'économie animale. Or, pour juger, *a priori*, l'œuvre de M. Ferran, si tant est qu'œuvre il y ait, il est absolument nécessaire d'être parfaitement familiarisé avec ce principe, établi surtout par les travaux de l'École lyonnaise, à savoir que *la voie d'introduction des virus peut exercer une influence considérable sur leurs effets.*

Développons et démontrons cette proposition.

Tels virus, comme ceux de la morve, du sang de rate, etc., manifestent leurs effets sur les animaux doués de la plus grande réceptivité, toujours avec la même activité, quelle que soit la voie par laquelle ils pénètrent dans l'économie animale.

Qu'on les dépose dans le tube digestif, le torrent circulatoire, les couches profondes de l'épiderme, le tissu conjonctif sous-cutané, ils produisent toujours la morve ou le sang de rate malin, le plus souvent mortel.

Mais cette indifférence du virus, à l'égard des voies qui l'introduisent dans l'économie animale, n'est pas un fait général. Avec le virus-vaccin, par exemple, les études de M. Chauveau ont démontré que les choses vont autrement.

Sur les animaux de l'espèce bovine, l'inoculation cutanée superficielle fait naître des pustules caractéristiques. Mais l'injection sous-cutanée ne les produit jamais et développe seulement une tumeur plus ou moins volumineuse du tissu conjonctif. Dans les deux cas, les animaux sont bel et bien vaccinés, car les inoculations cutanées ultérieures avortent complètement. Enfin, si vous injectez le virus dans le torrent circulatoire, vous ne produirez aucun effet, l'action sur l'animal sera nulle, à tel point que, si vous le réinoculez à la peau par piqûres superficielles, celles-ci deviendront le siège de magnifiques pustules vaccinales.

Sur l'espèce chevaline, le virus-vaccin se comporte de la même manière, mais avec une variante, dont la constatation a été bien précieuse, au point de vue des théories de l'immunité. Les injections intra-vasculaires de vaccins ne sont plus inactives, comme chez le bœuf : tantôt, cas le plus rare, l'activité du virus se traduit par la naissance d'un exanthème vaccinal plus ou moins semblable à ceux de la maladie naturelle.

Tantôt, cas le plus fréquent, il ne se manifeste aucun signe local ou général de maladie, sauf une très légère et très passagère élévation de température, mais l'injection crée, sur tous les sujets sans exception, l'immunité vaccinale, en sorte qu'il n'est plus possible de faire naître des

5° Si pendant l'état d'immunité produit par une maladie infectieuse l'individu jouit d'une parfaite santé, il faut en déduire que les leucomaïnes des micro-organismes, qui ont causé la maladie, sont parfaitement compatibles avec cet état de santé ; et par conséquent la vaccination faite par l'introduction directe des leucomaïnes ne doit pas donner, dans ce cas, des symptômes toxiques.

6° Seulement, si la vaccination se faisait par le microbe lui-même, il faudrait accepter la présence de symptômes morbides (1).

boutons de vaccine en pratiquant des inoculations à la peau par piqûres sous-épidermiques.

M. Chauveau appelle tout particulièrement l'attention sur ce dernier point, quand on veut créer l'immunité contre une maladie, il n'est pas nécessaire *de faire naître cette maladie ou un ensemble de symptômes plus ou moins atténués.*

L'atténuation des effets pourra être portée au point de rendre la maladie absolument méconnaissable, au point qu'on pourra même dire qu'il n'y a pas de maladie du tout, et cependant l'immunité déterminée par ce semblant de maladie artificielle n'en sera pas moins sûre. (Congrès de Grenoble. *Le Temps*, 16 août 1885.)

(1) « Si l'on prend un lot de cobayes et si on leur injecte une quantité moitié moindre que la dose qui suffirait à les tuer, ils acquièrent une immunité qui les rend capables de résister à des doses qui, auparavant, les auraient infailliblement tués. Pour que ce résulat soit mis hors de doute, on n'a qu'à prendre deux lots de cobayes du même âge, un des lots ayant été préalablement doué d'immunité au moyen d'injections. Si l'on injecte aux individus de ces deux lots des doses mortelles, ceux qui ont été préalablement cholérisés résistent, tandis que les autres succombent ou deviennent gravement malades.

« Effets du microbe chez l'homme : L'injection dans la région du triceps *brachial*, de 8 gouttes d'une culture virulente très fraîche, donne lieu à une tumeur douloureuse et chaude, qui empêche les mouvements du bras ; la suite de cet état est une fièvre localisée qui disparaît bientôt spontanément ; 3 heures après l'injection l'évolution de cette phlegmasie commence, se continue pendant 24 heures environ et, après ce temps, tout malaise disparaît presque complètement, sans que jamais on y remarque ni phlegmon ni eschares.

« Lorsque l'on injecte $0^{cc},5$, dans chaque bras, les symptômes locaux s'accentuent, et des symptômes généraux apparaissent. Eu égard aux caractères les plus saillants du tableau observé chez chaque individu, on par-

vient à dresser un tableau général, dont la ressemblance avec celui du vrai choléra n'est plus à contester...

. . . .

« Si, six ou huit jours après l'injection de $0^{cc},5$, sur chaque bras, on réinjecte sur le même sujet cette même dose, au même degré de virulence, les symptômes généraux disparaissent; des symptômes locaux bien moins accentués sont à peine remarqués.

« De ces faits, aussi tranchés et si faciles à reproduire, on est en droit de conclure : 1° la possibilité de la cholérisation, chez l'homme comme chez les cobayes, par la voie hypodermique; 2° que la prophylaxie de la cholérisation s'obtient au moyen d'injections à virulence ou à doses graduées. » (FERRAN. *Sur l'action pathogène et prophylactique du bacille-virgule. Académie des sciences*, 13 avril 1885.)

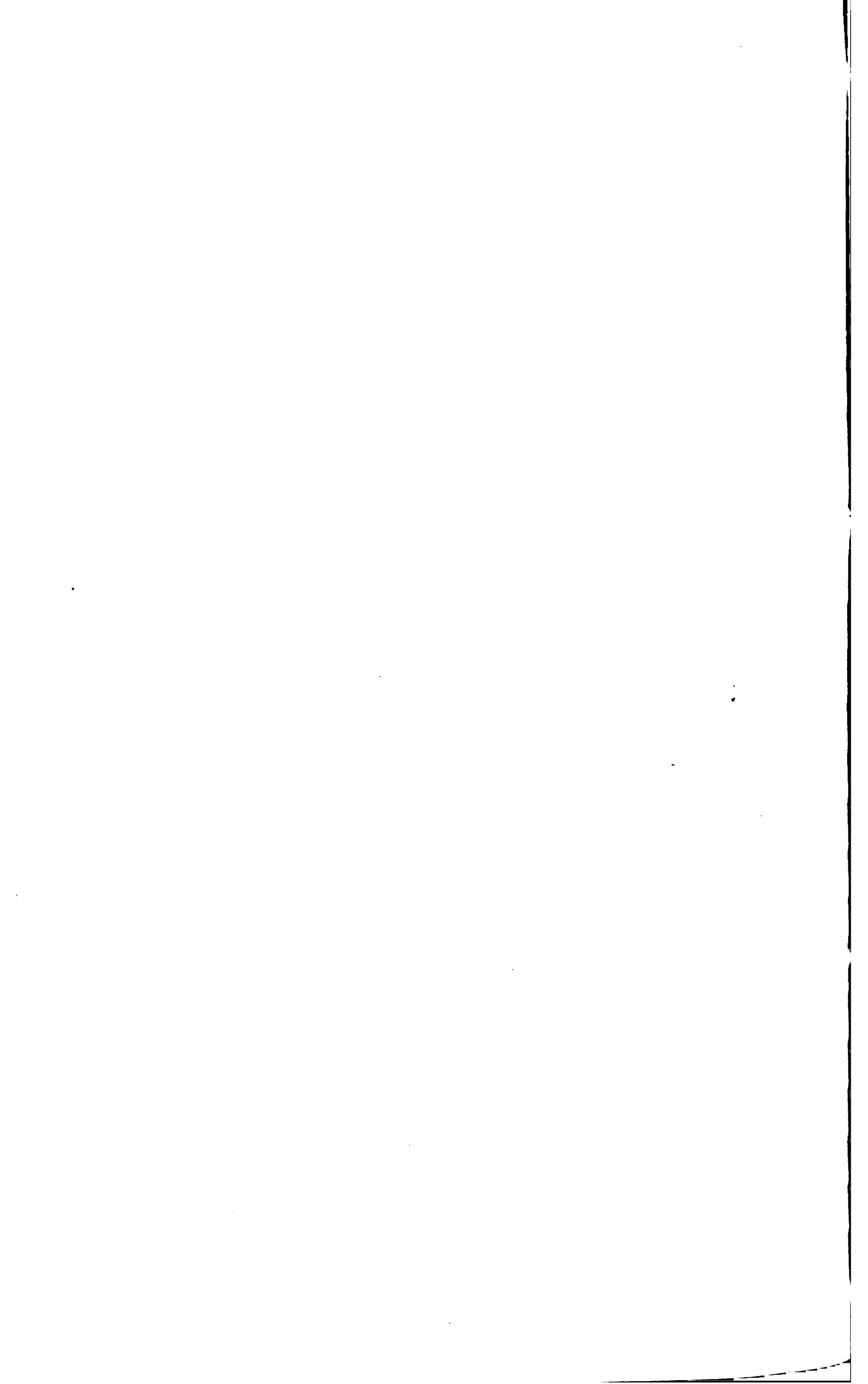
En lisant cette note de M. Ferran et celle du 18 janvier 1886, que l'on trouvera plus loin, on comprendra pourquoi à la première période de vaccination cholérique, les personnes vaccinées ont éprouvé des symptômes morbides, tandis qu'après, dans la dernière période, elles n'en ressentaient pas.

Au moment où il écrivait la première note, il vaccinait avec le virus fort, c'est-à-dire avec le microbe vivant.

Plus tard, il ne vaccinait qu'avec les leucomaïnes du bacille-virgule. (*Note de l'auteur.*)

DEUXIÈME PARTIE

DÉMONSTRATION DE LA THÉORIE



DEUXIÈME PARTIE

DÉMONSTRATION DE LA THÉORIE

CHAPITRE PREMIER

LE VACCIN DU CHOLÉRA DES POULES

La vaccination du virus atténué du choléra des poules, d'après la méthode de M. Pasteur, a été le sujet de plusieurs notes communiquées à l'Académie des sciences à des époques différentes. Pour en rendre la lecture plus facile, je transcris ici, comme résumé de ces notes, l'exposé qui a été fait de cette méthode dans un livre dont le succès a été, à juste titre, très grand, et dont je ne crois pas que la fidélité puisse être contestée (1). Dans l'appendice on trouvera *in extenso* tous les passages des notes envoyées par M. Pasteur à l'Académie où il expose cette méthode.

« Certes, parmi les fléaux qui affligent l'humanité, il n'en est pas de plus grands que les maladies virulentes. Rougeole, scarlatine, dipthtérie, variole, syphilis, charbon, fièvre jaune, typhus des camps, peste d'Orient, quelle terrible énumération ! J'en passe, comme la

(1) *Histoire d'un savant par un ignorant.*

morve, la lèpre et la rage. L'histoire de ces maladies présente des circonstances extraordinaires. La plus étrange assurément est celle que de tout temps l'on a constatée chez un grand nombre d'entre elles : l'absence de récidive. En règle générale, et malgré quelques rares exceptions, l'homme n'a qu'une fois la rougeole, la scarlatine, la peste, la fièvre jaune. Quelle explication, même hypothétique, donner d'un pareil fait ? Il est quelque chose de plus surprenant encore. Comment la vaccine, qui est elle-même une maladie virulente, mais bénigne, préserve-t-elle d'une maladie plus grave, la petite vérole ? Fut-il jamais une observation plus mystérieuse dans ses causes et dans ses origines, observation unique dans l'histoire de la médecine et qui, depuis près d'un siècle, défie toute comparaison ?

« Mais, se disait M. Pasteur, songeant depuis longtemps à la découverte de Jenner, si toutes les maladies virulentes ne récidivent pas, pourquoi ne trouverait-on pas, pour chacune d'elles, des maladies différentes ou de nature approchante qui, agissant sur elles, ainsi que la vaccine agit sur la variole, aurait la vertu d'une prophylaxie? Un hasard, un de ces hasards qui arrivent à ceux qui font tout pour les provoquer, permit à M. Pasteur d'accomplir ce progrès et d'arriver à une découverte qui a été appelée à juste titre une des plus grandes découvertes du siècle.

« Faisant passer le microbe du choléra des poules de culture en culture dans un milieu artificiel, et le faisant passer un nombre de fois assez grand pour qu'il soit impossible d'imaginer que la moindre trace de gouttelette virulente qui sert de point de départ aux cultures existe encore dans le dernier ensemencement de façon à pouvoir intervenir dans la virulence de la culture, M. Pasteur donnait d'une façon absolue la preuve que les microbes infectieux sont seuls les auteurs des maladies qui leur correspondent. Ce n'est pas seulement une dizaine ou une vingtaine de cultures du choléra des poules que l'on peut faire ainsi, mais cent, mais mille à la rigueur, et à la millième la virulence n'est ni éteinte, ni même sensiblement affaiblie. Toutefois, chose bien digne d'attention, la conservation de la virulence dans les cultures successives n'existe *que si l'on n'a pas laissé d'intervalle entre les cultures*. Il faut, par exemple, ensemencer la deuxième culture vingt-quatre heures après la première, la troisième vingt-quatre heures après la seconde... la centième, vingt-quatre heures après la quatre-vingt-dix-neuvième... Si on ne passe

d'une culture à la suivante qu'après un intervalle de plusieurs jours, *de plusieurs semaines, et surtout de plusieurs mois*, on s'aperçoit d'un grand changement dans la virulence. Le changement, qui est généralement variable avec la durée de l'intervalle, s'accuse par un affaiblissement dans la puissance de la virulence.

« Si les cultures successives du choléra des poules, faites à intervalles très courts, ont une virulence telle que dix poules, vingt poules inoculées périssent dans l'intervalle de vingt-quatre ou de quarante-huit heures, une culture qui aura attendu trois mois, par exemple, dans son flacon de culture, dont l'ouverture est protégée par une bourre de coton, — ce qui empêche l'introduction de tout germe étranger et ne laisse pénétrer que de l'air toujours pur, — cette culture, inoculée à vingt poules, pourra les rendre toutes plus ou moins malades, *sans provoquer la mort chez aucune d'elles*. Elles se rétablissent après quelques jours de fièvre, de tristesse et de manque d'appétit. Mais si ce phénomène est extraordinaire, voici qui est bien autrement singulier. Si, après la guérison de ces vingt poules, on les réinocule avec un virus très virulent, celui, par exemple, dont il était question tout à l'heure, capable de tuer vingt poules sur vingt, en vingt-quatre ou quarante-huit heures, ces poules seront peut-être quelque peu malades, mais elles ne périront pas. La conclusion est simple : la maladie peut se préserver d'elle-même. Elle a bien l'un des caractères des maladies virulentes, celui de la non-récidive.

« Si curieux qu'il soit, ce caractère n'est pas cependant une chose inconnue en pathologie. On variolisait autrefois pour préserver de la variole; on clavelise encore les moutons pour les préserver de la clavelée; pour préserver de la péripneumonie les bêtes à cornes, on leur inocule le virus de la péripneumonie elle-même. Le choléra des poules offre une immunité du même ordre. C'est une acquisition scientifique de plus, mais ce n'est pas une nouveauté de principe.

« La grande nouveauté, qui se dégage des faits précédents et qui leur donne une place à part dans nos connaissances sur les maladies virulentes, c'est qu'il s'agit ici d'une maladie dont l'agent virulent est un parasite microscopique, un être vivant, cultivable en dehors de l'économie et que l'atténuation de sa virulence est au pouvoir de l'expérimentateur. Il l'a crée, il l'a diminue, il en fait ce qu'il veut. Et toutes ces virulences variables, il les obtient à l'aide de la virulence maximum par une manipulation de laboratoire.

Rapproché du grand fait de la vaccine dans ses rapports avec la variole, ce microbe affaibli, qui n'amène pas la mort, se comporte comme un véritable vaccin, relativement au microbe qui tue. Il provoque, en définitive, une maladie que l'on peut appeler bénigne puisqu'elle ne détermine pas la mort et qu'elle peut préserver de la maladie sous sa forme mortelle.

« Mais, pour que ce microbe de virulence atténuée fût un véritable vaccin, comparable au vaccin du *cow-pox*, ne fallait-il pas qu'il fût, si l'on peut ainsi parler, fixé dans sa variété propre et qu'on ne fût point contraint de recourir à sa préparation d'origine? Jenner, quand il eut démontré que le *cow-pox* inoculé préservait de la variole, eut quelque temps la crainte que l'on ne fût obligé d'avoir toujours recours au *cow-pox* de la vache pour se procurer du vaccin. Sa véritable découverte consista à constater que l'on pouvait se passer du *cow-pox* de la vache et inoculer le vaccin de bras à bras. M. Pasteur fit passer son microbe atténué de culture en culture. Qu'allait-il devenir? Reprendrait-il sa virulence très active ou conserverait-il sa virulence discrète?

« La virulence resta affaiblie et pour ainsi dire sans changement. C'était donc bien un véritable vaccin. Quelques vétérinaires et quelques fermiers, à l'annonce de cette découverte, s'adressèrent à M. Pasteur pour lui demander du vaccin contre la maladie si désastreuse des basses-cours. Des essais furent tentés, et tous réussirent on ne peut mieux. Pour conserver ce vaccin, on le met à l'abri du contact de l'air, on enferme ses cultures dans des tubes à extrémités scellées à la flamme du chalumeau.

« Avant le moment où l'on arrive à cette atténuation de la virulence, à cet intervalle de temps volontairement placé entre deux cultures successives de ce microbe du choléra, de cet intervalle qui fait l'atténuation et les vaccins, que se passe-t-il donc? *Quel est le secret de cette influence? Eh bien! l'agent qui intervient n'est autre que l'oxygène de l'air!* La preuve, la voici. Si l'on pratique la culture de ce microbe dans un tube contenant très peu d'air, et si l'on ferme ensuite ce tube à la flamme de la lampe, le microbe, par son développement et sa vie, prend promptement tout l'*oxygène* libre contenu dans le tube et l'*oxygène dissous* dans le liquide. Placé ainsi complètement à l'abri du contact de l'oxygène, le microbe, durant des mois et quelquefois même durant des années, ne s'atténuera pas sensiblement.

« L'oxygène de l'air apparaît donc comme la cause de la modification de la virulence du microbe.

« Mais comment expliquer alors la non-influence de l'oxygène de l'air dans les cultures successives quand on les pratique toutes les vingt-quatre heures? Il n'y a qu'une explication possible, dans la pensée de M. Pasteur, c'est que l'oxygène de l'air est dans ce dernier cas uniquement employé à la vie du microbe. Une culture a une durée de quelques jours; après vingt-quatre heures, elle n'est pas terminée. L'air qui vient à son contact est donc employé tout entier à nourrir et à faire pulluler le microbe. L'air n'agit plus ensuite durant ces longs intervalles de culture, que comme un modificateur, et il arrive un moment où la virulence s'affaiblit au point de devenir nulle.

« On constate alors ce fait bien extraordinaire que la virulence peut arriver à ce degré de nullité, avant qu'il y ait mort du microbe. Les cultures offrent le spectacle d'un microbe indéfiniment cultivable, incapable d'un autre côté de vivre dans le corps des gallinacés, et qui est par conséquent dépourvu de virulence (1). »

Le microbe est un être vivant. Dans le développement de tout être ou végétal ou animal, il y a deux choses tout à fait différentes : l'une est le germe, l'autre est le végétal ou l'animal.

Les phénomènes ne sont pas les mêmes chez l'un et chez l'autre. Le sujet ne peut pas interrompre sa vie ; celle-ci ayant commencé doit continuer jusqu'à sa fin ; la durée de cette vie étant toujours limitée.

Tandis que, quelquefois, le germe peut rester un temps assez long, inconnu, dans l'état de germe ; il peut aussi périr sans avoir vécu, c'est-à-dire perdre la faculté de passer de sa vie latente à la vie réelle.

M. Pasteur dit que les microbes qu'il inocule sont atténués et que cette atténuation est due à l'action de l'oxygène.

(1) *Histoire d'un savant par un ignorant.* (Le vaccin du choléra des poules, p. 287.)

D'abord il faudrait savoir ce que c'est que l'atténuation ? On ne l'explique pas, on dit tout bonnement que le microbe atténué ne tue plus, et que ses propriétés ayant changé, son action devient thérapeutique.

Le microbe a-t-il absolument changé d'*espèce,* le phénomène, par exemple, est-il pareil à celui qui se produirait si un poirier devenait cerisier ?

Ce n'est pas probable ; l'oxygène étant, selon M. Pasteur, nécessaire à la naissance et au développement du microbe, on doit en déduire qu'il doit non seulement convenir, mais encore être indispensable à sa vie, car tel est le cas dans les organismes que nous connaissons le mieux.

A mon avis, l'oxygène agit sur ce microbe, mais d'une façon bien plus simple et tout à fait connue.

M. Pasteur introduit le microbe dans du bouillon, en permettant l'introduction de l'air au moyen d'un bouchon en coton.

C'est donc dans ces conditions que la vie du microbe se vérifie sous toutes ses phases comme germe et comme être.

Par conséquent, dans ces conditions, quand on sort un microbe de la première culture et qu'on le place dans un autre bouillon, il doit, se trouvant de nouveau dans toutes les conditions favorables, germer, se développer et vivre également comme dans la première culture, et ainsi de suite dans toutes les autres cultures qui peuvent être innombrables (1).

(1) Koch a pu cultiver pendant deux ans des bacilles de la tuberculose provenant d'une même souche et les faire passer par près de cent générations sans constater la moindre atténuation dans leurs effets. (*Recherches sur le microbe du choléra asiatique*, par le Dr VAN ERMENGEN.)

Dans ces conditions de parfaite vie, les microbes devraient tuer l'individu, si on les introduisait dans un milieu qui soit favorable à leur développement, comme il arriverait par le contact naturel.

Voyons maintenant comment agit M. Pasteur pour avoir le virus *atténué*. Il laisse une de ses cultures dans son même bouillon pendant plusieurs semaines, jusqu'à trois mois, et lorsqu'à cette époque on inocule les poules, elles ne meurent plus, elles sont vaccinées.

L'explication la voici :

M. Pasteur en laissant dans le même bouillon une culture de microbes, limite les éléments qui sont nécessaires à leur vie, il ne leur laisse qu'un des éléments pouvant se renouveler, l'*air qui doit leur fournir son oxygène*.

Que doit-il arriver alors ? les microbes vivront jusqu'à ce qu'ils aient complètement absorbé toutes les substances alimentaires qu'ils peuvent retirer du bouillon et ils mourront aussitôt que ces substances seront entièrement épuisées (1).

Ces microbes seraient morts tout à fait de la même façon que cela arriverait à des hommes enfermés dans une chambre : ils deviendraient malades, l'un mourrait après l'autre, mais aucun ne survivrait.

Si le microbe est mort, ce n'est pas à lui qu'il faut attribuer l'action de l'immunité, et comme les seules choses contenues dans ce bouillon, qui ne s'y trouvaient pas avant l'introduction des microbes, sont les produits d'élimina-

(1) En tout cas, la durée de vie des générations issues de la même souche paraît limitée; la race semble s'épuiser au bout de quelque temps, surtout si on ne renouvelle pas constamment le milieu. (Dr E. Van Ermengen.)

tion de ces mêmes microbes, soit les *leucomaïnes*, c'est à ces produits qu'il faut attribuer l'action curative dont parlait M. Pasteur à l'Académie (1).

L'éloignement des semences implique une durée plus longue d'une culture dans un même bouillon, et ceci implique également l'amoindrissement des quantités de nourriture pour une même quantité de microbes.

Si dans 100 centimètres cubes de bouillon on fait une culture et qu'au bout de 24 heures on change le bouillon, la culture de micro-organismes aura eu 100 centimètres cubes par jour.

Si on laisse cette culture 100 jours dans les mêmes 100 centimètres cubes de bouillon, cette culture aura seulement 1 centimètre cube par jour, soit 1/100 de ce qu'elle avait eu dans le premier cas.

Quel effet produit la diminution de nourriture chez tout être organisé et vivant?

Elle ne peut que diminuer la vie, c'est-à-dire rapprocher de la mort. C'est le seul phénomème qui puisse se produire dans les cultures de M. Pasteur.

Du reste, ne l'avoue-t-il pas lui-même quand il dit : « Les virus les plus atténués sont très proches de la mort. »

Ce qui doit nécessairement se passer dans une de ces cultures à longue date, c'est qu'au début, les micro-organismes exercent leurs fonctions avec tout le pouvoir que leurs facultés leur permettent, mais au bout d'un temps, la nourriture devenant de plus en plus rare, leur vie de-

(1) Voyez notre chap. IV. *Du retour à la virulence.*

viendra pénible et affaiblie, et ils arriveront fatalement à la mort (1).

Comment expliquer maintenant ce qui se passe dans le tube que M. Pasteur ferme hermétiquement après l'avoir rempli de bouillon et culture de microbe ?

La seule différence de cette culture avec l'autre, c'est que celle-ci est fermée, c'est-à-dire que la présence de l'air y est impossible. Dans cette culture il doit y avoir deux choses : la *plante* et le *germe*. La plante, si l'air n'est pas nécessaire à sa vie, vivra jusqu'à complet épuisement de toutes les substances du bouillon dont elle a besoin. Si l'air lui est nécessaire, elle mourra aussitôt enfermée.

Toutefois au bout d'un laps de temps plus ou moins long, elle périra indubitablement.

Mais quant au germe, c'est tout à fait différent.

Si le germe a besoin soit d'air, soit d'oxygène pour germer, et qu'on le prive de la présence, du contact de l'un ou l'autre de ces éléments, il restera à l'état de germe, un an ou deux, jusqu'au moment où il se trouvera en présence de cet élément vivificateur qui lui manquait.

Ce moment arrivé, le germe deviendra microbe, la vie recommencera, et la culture faite à cette époque sera nécessairement mortelle, car il y aura des microbes vivants.

Il se passe exactement la même chose dans ce cas que si l'on enfermait du vin hermétiquement : ce vin contient des germes qui restent dans leur état de germe jusqu'à ce que le moment arrive de se trouver en présence de

(1) La mort du parasite est d'ailleurs une circonstance habituelle et *constante* toutes les fois qu'avant la reprise des cultures on laisse s'écouler un temps suffisant. (PASTEUR. *Comptes rendus de l'Académie des sciences* 26 octobre 1880.)

l'oxygène de l'air, comme l'a prouvé Gay-Lussac, et à ce moment même, de germes ils se transforment en micodermes et produisent les fermentations spéciales de chaque mycoderme; il en est donc de même pour les microbes et germes enfermés dans le tube Pasteur, ils ont la faculté de conserver leur virulence.

CHAPITRE II

VACCINATION CHARBONNEUSE

« Dans des communications récentes, j'ai fait connaître, dit M. Pasteur (1), le premier exemple d'atténuation d'un virus par les seules ressources de l'expérimentation. Formé d'un microbe spécial d'une extrême petitesse, ce virus peut être multiplié par des cultures artificielles, en dehors du corps des animaux. Ces cultures, abandonnées sans contamination possible de leur contenu, éprouvent, avec le temps, des modifications plus ou moins profondes dans leur virulence. L'oxygène de l'air s'est offert à nous comme le principal auteur de ces atténuations, c'est-à-dire de ces amoindrissements dans la facilité de multiplication du microbe; car il est sensible que la virulence se confond, dans ces activités diverses, avec les diverses facultés de développement du parasite dans l'économie.

« Il n'est pas besoin d'insister sur l'intérêt de ces résul-

(1) Communication à l'Académie des sciences (séance du 28 février 1881.)

tats et de leurs déductions. Chercher à amoindrir la virulence par des moyens rationnels, c'est fonder, sur l'expérimentation, l'espoir de préparer avec des virus actifs, de facile culture dans le corps de l'homme ou des animaux, des virus-vaccins de développement restreint, capables de prévenir les effets mortels des premiers. Aussi avons-nous appliqué tous nos efforts à la recherche de la généralisation possible de l'action de l'oxygène de l'air dans l'atténuation de virus.

« Le virus charbonneux, étant l'un des mieux étudiés, devait le premier attirer notre attention. Toutefois, nous allions nous heurter dès l'abord à une difficulté.

« Entre le microbe du choléra des poules et le microbe du charbon, il existe une différence essentielle qui ne permet pas de calquer rigoureusement la nouvelle recherche sur l'ancienne. Le microbe du choléra des poules, en effet, ne paraît pas se résoudre, dans ses cultures, en véritable germe. Dans celles-ci, ce ne sont que cellules ou articles toujours prêts à se multiplier par scission, sans que les conditions particulières où ils donnent de vrais germes soient connues (1).

« La levure de bière est un exemple frappant de ces productions cellulaires pouvant se multiplier indéfiniment, sans apparition de leurs spores d'origine.

« Il existe beaucoup de mucédinées à myccéliums tubuleux qui, dans certaines conditions de culture, donnent des chaînes de cellules plus ou moins sphériques, appelées *conidies*. Celles-ci, détachées de leurs branches, peuvent

(1) « J'ai fait observer antérieurement que les petits articles du microbe se résolvent en granulations de très petit diamètre. Il est difficile que ces granulations soient les vrais germes des articles, puisque, avec le temps, il y a mort de microbe. Seraient-elles des granulations sans vitalité propre? »

se reproduire sous la forme de cellules, sans jamais faire apparaître, à moins d'un changement dans les conditions de culture, les spores de leurs mucédinées respectives.

« On pourrait comparer ces organisations végétales aux plantes qu'on multiplie par boutures, et dont on ne fait point servir les fruits et les graines à la reproduction de la plante mère.

« La bactéridie charbonneuse, dans ses cultures artificielles, se comporte bien différemment. *Ces filaments mycéliens, si l'on peut ainsi dire, se sont à peine multipliés pendant* 24 *ou* 48 *heures qu'on les voit se transformer, principalement ceux qui ont le libre contact de l'air, en corpuscules ovoïdes très réfringents pouvant s'isoler peu à peu et constituer de véritables germes du petit organisme.*

« *Or, l'observation démontre que ces germes, si vite formés dans les cultures, n'éprouvent avec le temps, de la part de l'air atmosphérique, aucune altération, soit dans leur vitalité, soit dans leur virulence.* Je pourrais présenter à l'Académie un tube contenant des spores d'une bactéridie charbonneuse formée il y a 4 ans, le 21 mars 1877. Chaque année on essaie la germination des petits corpuscules et chaque année cette germination se fait avec la même facilité et la même rapidité qu'à l'origine ; chaque année également on éprouve la virulence de nouvelles cultures et elles ne manifestent aucun affaiblissement apparent. Dès lors, comment tenter l'action de l'air atmosphérique sur le virus charbonneux dans l'espoir de l'atténuer ?

« Le nœud de la difficulté est peut-être tout entier dans le fait de cette production rapide des germes de la bactéridie que nous venons de rappeler. Sous sa forme

filamenteuse et dans sa multiplication par scissions, cet organisme n'est-il pas de tout point comparable au microbe du choléra des poules ? Qu'un germe proprement dit, qu'une graine ne subisse de la part de l'air aucune modification, cela se conçoit aisément, mais on conçoit moins aisément que, s'il doit y avoir un changement, celui-ci porte de préférence sur un fragment mycélien. *C'est ainsi qu'une bouture qui serait abandonnée sur le sol, au contact de l'air, ne tarderait pas à perdre toute vitalité, tandis que, dans ces conditions, la graine se conserverait, prête à reproduire la plante.* Si ces vues ont quelque fondement, nous sommes conduits à penser que, pour éprouver l'action de l'oxygène de l'air sur la bactéridie charbonneuse, il serait indispensable de pouvoir soumettre à cette action le développement mycélien du petit organisme, *dans des circonstances où il ne pourrait fournir le moindre corpuscule-germe: Dès lors, le problème qui consiste à faire subir à la bactéridie l'action de l'oxygène revient à empêcher intégralement la formation des spores.* La question ainsi posée, nous allons le reconnaître, est susceptible de recevoir une solution.

« On peut en effet empêcher les spores d'apparaître dans les cultures artificielles du parasite charbonneux par divers artifices. A la température la plus basse à laquelle ce parasite se cultive, c'est-à-dire vers + 16°, la bactéridie ne prend pas de germes, tout au moins pendant un temps très long. Les formes du petit microbe à cette limite inférieure de son développement sont irrégulières, en boules, en poires, en un mot monstrueuses, mais dépourvues de spores. Il en est de même sur ce dernier point aux températures les plus élevées encore

compatibles avec la culture du parasite, températures qui varient un peu suivant les milieux.

« Dans le bouillon neutre de poule, la bactéridie ne se cultive plus à 45°. Sa culture y est facile, au contraire, et abondante, de 42° à 43°, mais également sans formation possible de spores. *En conséquence, on peut maintenir au contact de l'air pur, entre 42° et 43°, une culture mycélienne de bactéridie entièrement privée de germes.*

« Alors, apparaissent les très remarquables résultats suivants : *après un mois d'attente environ, la culture est morte, c'est-à-dire que, semée dans le bouillon récent, il y a stérilité complète.* La veille et l'avant-veille du jour où se manifeste cette impossibilité de développement, et tous les jours précédents, dans l'intervalle d'un mois, la reproduction de la culture est, au contraire, facile. Voilà pour la vie et la nutrition de l'organisme. En ce qui concerne sa virulence, on constate ce *fait extraordinaire que la bactéridie en est dépourvue déjà après* 8 *jours de séjour, a* 42°-43°, *et ultérieurement ;* du moins ses cultures sont inoffensives pour le cobaye, le lapin et le mouton, trois des espèces animales les plus aptes à contracter le charbon. Nous sommes donc en possession, non pas seulement de l'atténuation de la virulence, mais de sa suppression en apparence complète, par un simple artifice de culture.

« En outre, nous avons la possibilité de conserver et de cultiver, à cet état inoffensif, le terrible microbe. Qu'arrive-t-il dans ces 8 premiers jour à 43° qui suffisent à priver la bactéridie de toute virulence ? Rappelons-nous que le microbe du choléra des poules, lui aussi, périt dans ses cultures au contact de l'air, en un temps

bien plus long, il est vrai, mais que dans l'intervalle il éprouve des atténuations successives. Ne sommes-nous pas autorisés à penser qu'il en doit être de même du microbe du charbon ? Cette prévision est confirmée par l'expérience.

« Avant l'extinction de sa virulence, le microbe du charbon passe par des degrés divers d'atténuation, et d'autre part, ainsi que cela arrive également pour le microbe du choléra des poules, chacun de ces états de virulence atténuée peut être reproduit par la culture. Enfin, puisque, d'après une de nos récentes communications, le charbon ne récidive pas, chacun de nos microbes charbonneux atténué constitue pour le microbe supérieur un vaccin, c'est-à-dire un virus propre à donner une maladie plus bénigne. Quoi de plus facile dès lors que de trouver dans ces virus successifs des virus propres à donner la fièvre charbonneuse aux moutons, aux vaches, aux chevaux, sans les faire périr, et pouvant les préserver ultérieurement de la maladie mortelle ? Nous avons pratiqué cette opération avec un grand succès sur les moutons. Dès qu'arrivera l'époque du parquage des troupeaux dans la Beauce, nous en tenterons l'application sur une grande échelle.

« Déjà M. Toussaint a annoncé qu'on pouvait préserver les moutons par des inoculations préventives ; mais, lorsque cet habile observateur aura publié ses résultats, au sujet desquels nous avons fait des études approfondies, encore inédites, nous ferons voir toute la différence qui existe entre les deux méthodes, l'incertitude de l'une, la sûreté de l'autre. Celle que nous faisons connaître a, en outre, l'avantage très grand de reposer sur l'exis-

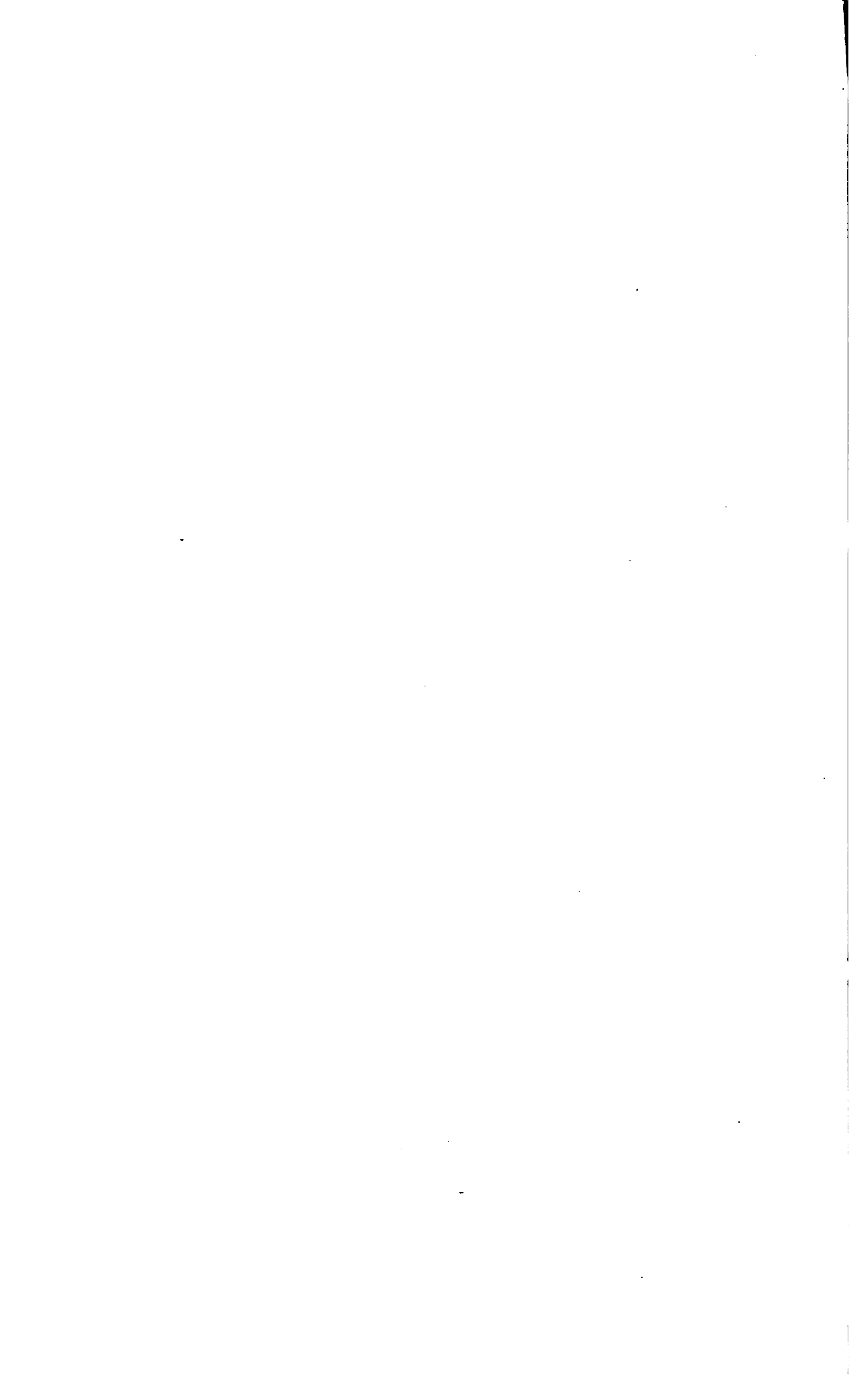
tence de virus-vaccins cultivables à volonté, qu'on peut multiplier à l'infini dans l'intervalle de quelques heures, sans avoir jamais recours à du sang charbonneux (1). »

En admettant ma théorie, l'explication devient très facile.

M. Pasteur a prouvé que le corpuscule-germe du microbe du charbon ne prenait pas naissance au contact de l'air. Ces corpuscules restaient dans le bouillon de culture, prêts à naître au moment où ils se trouvaient en présence du liquide nouveau.

Il fallait donc les stériliser pour avoir le microbe seul. C'est ce que M. Pasteur fit, et dès ce moment, le microbe demeurant dans un bouillon pendant plusieurs jours ou semaines, ne pouvant plus se reproduire, ayant son aliment limité, devait nécessairement périr, et le cas devenait tout à fait semblable à celui du choléra des poules.

(1) *De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence.* (Communication de MM. Pasteur, Chamberland et Roux, à l'Académie des sciences, 28 février 1881.)



CHAPITRE III

PROPHYLAXIE DE LA RAGE

La prophylaxie de la rage au moyen des vaccinations est un résultat qui fait à juste titre l'admiration du monde, et le plus grand honneur au savant qui l'a découverte.

Les circonstances qui accompagnent cette méthode et les observations que M. Pasteur vient de publier sont encore une confirmation de la nouvelle théorie.

D'après une note envoyée par M. Pasteur à l'Académie des sciences, le 1er mars de cette année, *sur* 350 individus auxquels on avait inoculé le vaccin de la rage, on n'a eu à constater *aucun malaise, pas un phlegmon, pas un abcès*.

Dans un discours prononcé par M. Pasteur au Stanley-Club de Paris, à l'occasion d'un banquet qui lui était offert par la colonie anglo-américaine, l'illustre savant disait :

> « J'ai acquis la certitude que le virus rabique est accompagné d'une *matière non virulente qui suffit à déterminer à elle seule*, par inoculation, l'état réfractaire à la rage. »

Ce n'est donc plus le microbe qui doit agir dans l'éco-

nomie de l'homme pour produire l'immunité, c'est, selon M. Pasteur, dont l'autorité est incontestable, *une matière non virulente,* qui *à elle seule* produit ce bienfait.

Cette matière ne peut être autre chose que la leucomaïme du microbe de la rage : la leucomaïne accompagne nécessairement le microbe, et comme nous l'avons dit dans nos conclusions, elle doit être inoffensive pour l'homme.

Le système par lequel M. Pasteur élabore le vaccin de la rage consiste à inoculer à un lapin, par la trépanation sous la dure-mère, une moelle rabique de chien, à rage des rues.

Il fait ensuite passer le virus du premier lapin à un second, à un troisième, en arrivant à vingt et vingt-cinq passsages, dans lesquels la virulence se conserve toujours.

Les moelles de tous ces lapins étant rabiques, il en détache des longueurs de quelques centimètres et il les suspend dans un air sec.

Dans ces conditions, la virulence de ces moelles disparaît lentement, et arrive à s'éteindre complètement.

C'est en délayant un morceau de ces moelles dans un bouillon, et en l'inoculant à l'individu, qu'on donne à celui-ci l'immunité.

Cette moelle, rabique puisqu'elle appartient à un lapin mort de la rage, doit contenir des microbes, et par conséquent des leucomaïnes, car, le virus rabique ayant proliféré chez le lapin jusqu'à produire sa mort, doit, nécessairement, avoir changé le milieu dans lequel il a été placé, et par suite, le virus rabique y a laissé ses leucomaïnes.

M. Pasteur prend un morceau de cette moelle et l'expose

à l'air pendant plusieurs jours, jusqu'à extinction complète de la virulence.

Dans ce cas, il n'y a plus de microbes vivants, mais il doit cependant y avoir des leucomaïnes.

Donc, si un morceau de cette moelle donne l'immunité, puisqu'il n'y a pas de microbes vivants, c'est aux leucomaïnes que l'immunité doit être attribuée.

C'est bien à peu près cette même explication que nous donne M. Pasteur quand il dit : « *Le virus rabique est accompagné d'une matière non virulente qui suffit à déterminer à elle seule l'état réfractaire à la rage.* »

A propos des expériences de M. Pasteur sur la rage, nous lisons dans la *Revue thérapeutique médico-chirurgicale*, feuilleton du 1er mai 1886 :

« Tous les malades par morsures de chiens peuvent être déclarés guéris...

« Au contraire, les trois insuccès après morsures de loup enragé, ont fixé au plus haut point l'attention de M. Pasteur. — Il a définitivement abandonné cette opinion qu'il avait paru un moment accepter, qu'il y aurait une différence spécifique entre le virus rabique du loup et celui du chien ; opinion malaisée à défendre, puisque comme je l'ai fait remarquer une fois, le terrain reste le même à la domesticité près. — M. Pasteur adopte maintenant une explication bien plus plausible. — Le loup, dit-il, a fait des morsures plus profondes et plus nombreuses, il s'acharne sur sa victime, l'attaque souvent à la tête ou au visage : l'absorption est plus abondante, plus rapide. De là, une période d'incubation plus courte après les morsures de loups qu'après celles de chiens. — Tout le monde sera disposé à accepter une telle interprétation. »

Cette nouvelle explication, fournie par M. Pasteur, vient

à l'appui de notre opinion sur les différents degrés de virulence des microbes pathogènes. Comme nous le disons dans le chapitre où nous nous occupons des atténuations de virus : il n'y a que des microbes ayant plus ou moins de vitalité (1), comme résultat du milieu plus ou moins nutritif dans lequel ils se trouvent, et des bouillons de culture renfermant une quantité plus ou moins grande de microbes, et une quantité plus ou moins grande de leucomaïnes.

Les microbes ne sont pas en perpétuelle évolution, en état de variation continue, comme plusieurs micrologues le prétendent (2).

Nous avions publié ce qui précède dans la première édition de notre ouvrage, lorsque M. Pasteur éprouva quelques échecs, en petit nombre, il est vrai, parmi les sujets vaccinés contre la rage.

Ceux qui succombèrent n'éprouvaient pas les symptômes ordinaires de la rage: cependant M. Pasteur les qualifia de *rage paralytique*.

En présence de ces faits et après de sérieuses expérien-

(1) Pasteur a prétendu que les bacilles du sang atténués par un séjour de trente jours à la température de 42° à 43° C., peuvent donner de nouvelles cultures de virus atténué. Cela, j'en doute, car j'ai trouvé que ces cultures donnaient au contraire des bacilles virulents. De même, les bacilles de telle culture qui est seulement un vaccin pour le mouton, inoculés à un cochon d'Inde, le tuent par le charbon et alors les nouveaux bacilles sont fatals aux moutons. (E. Klein, *Microbes et maladies*, p. 169.)

(2) Les cultures sont pareilles pour toutes les virulences. Si l'on croit parfois apercevoir de faibles changements, ils semblent bientôt n'être qu'accidentels, car ils s'effacent ou se produisent en sens inverse dans des cultures nouvelles. (*Académie des sciences*, 26 octobre 1880. Communication de M. Pasteur.)

ces, il modifia son système et adopta celui qui est appelé intensif, qui consiste à vacciner avec de la moelle plus récemment extraite d'un lapin mort.

De sorte que, d'après les expériences de M. Pasteur, la moelle qui contient une culture du microbe de la rage est quelquefois mortelle, lorsqu'elle a été extraite depuis quelque temps, depuis 15 jours, par exemple, et ne l'est pas, lorsque son extraction ne date que de 3 ou 4 jours.

Comment, dans notre théorie, expliquer ce phénomène? C'était réellement difficile, car au lieu de la confirmer, il semblait plutôt la contredire.

Si la moelle est considérée comme une culture de ce microbe, le milieu dans lequel il vit sera d'autant plus épuisé qu'il se sera écoulé plus de jours; dès lors plus grand doit être le nombre de leucomaïnes, cause prophylactique, et moindres le nombre et l'énergie des microbes; par conséquent les cas de rage devraient être moins nombreux parmi les sujets vaccinés avec de la moelle dont l'extraction est plus ancienne. Cependant les faits étaient contraires.

Les études du savant docteur Ferran sont venues apporter la clarté sur ce phénomène d'une manière qui est parfaitement d'accord avec notre théorie.

D'après les expériences faites par ce docteur, les cas de mort constatés par M. Pasteur sont dus à la possibilité d'infection par le microbe *bacillus fluorescens*, dont l'action toxique sur les lapins offre les symptômes de la rage appelée rage paralytique.

Le docteur Ferran s'exprime ainsi :

« Si de la logique scientifique, si de milliers de faits prouvés à

satiété, si des lois que ces mêmes faits nous ont permis d'établir, ressort, indiscutable, la négation de la rage paralytique, attribuée au virus rabique acclimaté dans les lapins, à quoi seront dus tous ces accidents qui se sont produits parfois chez des individus soumis aux inoculations antirabiques? Nous avons démontré par des faits et des raisons péremptoires que ce vaccin, comme celui de Jenner, a le défaut très grave de ne pouvoir être obtenu à l'état de pureté absolue. Si nous prouvons maintenant que l'un des germes qui d'habitude infectent le vaccin antirabique peut exercer sur les lapins une action très funeste et leur occasionner la mort, précédé d'un syndrome pareil à celui que présente Jorba, nous aurons complètement justifié notre manière de voir personnelle dans une question d'une si grande importance. — Il nous est arrivé quelquefois, en étudiant les germes qui altèrent ordinairement la pureté du virus rabique, de nous trouver en présence d'un bacillus chromogène et polymorphe dont nous donnons ici une photogravure avec un grossissement de 1×850. Ce bacille est aérobie, et en le cultivant dans de l'agar-agar, il produit un pigment vert émeraude fluorescent qui, avec le temps, se transforme en vert bleuâtre, et finit par prendre une couleur sombre, sale et indéfinissable; assurément, il n'est pas de bactériologue pratique qui n'ait cent fois rencontré ce microphyte vulgaire appelée *bacillus fluorescens*. Son action sur les lapins est digne d'étude.

« Une division de la petite seringue dans le tissu cellulaire de l'abdomen d'un lapin, détermine une phlegmasie locale avec exsudat et infiltration circonscrits : cette inflammation est accompagnée d'une légère réaction fébrile de courte durée, à laquelle succède une anesthésie instantanée si extraordinaire que l'animal reste indifférent à tout stimulant, quelque fort qu'il soit. Il est inutile de lui brûler le museau, les oreilles, les pattes ou toute autre partie du tégument : on dirait que l'enveloppe sensible de l'animal se trouve sous l'action de la cocaïne.

« L'anesthésie est accompagnée d'une paralysie très marquée, à tel point que la contractilité musculaire est insensible à l'action des courants faradiques et à celle de tout autre stimulant. Tant que la paralysie n'est pas arrivée à son apogée, les mouvements sont tremblants et ataxiques : l'action toxique de ce microbe influe si visiblement sur les pédoncules du cervelet que l'on voit des lapins faire le mouvement appelé de manège, caractéristique des lésions

de cette partie des centres encéphaliques. Tout ce tableau syndromique se déroule dans l'espace de un à huit jours, selon la dose de culture et l'endroit où a été faite l'injection. Une certaine quantité de culture pure de ce microbe ayant été inoculée dans le tissu cellulaire, dans le réseau veineux et au-dessous des méninges, ce fut dans ces dernières parties que, à dose égale, elle agit avec la plus grande rapidité et la plus grande intensité. — L'examen microscopique révèle la présence du bacille chromogène dans les parties les plus rapprochées du point de l'inoculation : il ne le découvre, à raison de sa petite quantité, ni dans le sang ni dans le cerveau des animaux opérés. Néanmoins le microbe se reproduit; si l'on sème dans de l'agar une goutte de sang prise dans le cœur et une parcelle de pulpe cérébrale, ce qui indique qu'il s'étend dans ces tissus en plus ou moins grande quantité. Ce sont là les faits relatifs à l'intervention de ce micro-organisme particulier, et l'on doit remarquer que nous ne parlons pas des autres microbes qui peuvent accidentellement infecter le vaccin de la rage préparée selon la formule classique. Cette seule considération suffit, lors même que l'on n'accorderait aucune importance à notre étude, pour que les hommes d'un jugement droit suspendent jusqu'à plus tard toute appréciation sur la maladie appelée rage paralytique des inoculés.

« Pour nous, Jorba souffrit les effets du chromogène dont il est question dans ce travail. Heureusement ce microphyte ne doit pas être aussi meurtrier pour l'homme que pour le lapin, puisqu'en réunissant les faits et en compulsant nos propres notes du registre des inoculés, nous trouvons que trois autres sujets, traités selon notre premier procédé, ressentirent d'une manière vague et fugitive quelque chose de ce qu'éprouva l'instituteur de Masquefa. La vérité de notre opinion reçoit une nouvelle confirmation, si l'on tient compte que dans les cas de prétendue rage paralytique on n'a pas fait d'expériences de contrôle, en inoculant à des chiens et à des lapins du bulbe de personnes mortes des suites de ce mal. Il n'est donc pas possible d'affirmer qu'il s'agit d'intoxication rabique, du moment que nous manquons de preuves expérimentales, et qu'il paraît sur la scène un nouveau microphyte qui introduit dans l'organisme par l'injection antirabique, produit des symptômes d'excitation, d'hysperesthésie, de paralysie et d'anesthésie, et est capable de provoquer la mort chez les animaux (1). »

(1) *Études sur la rage et sa prophylaxie*, par D. JAIME FERRAN Y CLUA,

Dans une note remise à M. Pasteur, M. Helman, le directeur du laboratoire antirabique fondé à Saint-Pétersbourg, fait constater que d'un *lapin à rage paralytique on ne put en obtenir un qui prît la rage furieuse.* — Ce fait, dont l'importance n'échappera à personne, semble encore une confirmation des expériences faites par M. Ferran. (Voyez *Lettre de M. Pasteur sur la rage.* — *Annales de l'Institut Pasteur,* 25 janvier 1887.)

directeur du laboratoire microbiologique de Barcelone. — (*Histoire clinique de la maladie,* de D. Miguel Jorba Sabater, d'après les renseignements fournis par le Dr Gonzalez, son médecin. — Barcelone 1888.)

CHAPITRE IV

DU RETOUR A LA VIRULENCE

Laissons d'abord la parole à M. Pasteur sur un problème d'un haut intérêt : le retour possible de la virulence des virus atténués ou même éteints.

« Nous venons d'obtenir, par exemple, une bactéridie charbonneuse privée de toute virulence pour le cobaye, le lapin et le mouton. Pourrait-on lui rendre son activité vis-à-vis de ces espèces animales? Nous avons préparé également le microbe du choléra des poules, dépourvu de toute virulence pour les poules. Comment lui rendre la possibilité d'un développement dans ces gallinacés?

« Le secret de ces retours à la virulence est tout entier, présentement, dans les cultures successives dans le corps de certains animaux.

« Notre bactéridie, inoffensive pour les cobayes, ne l'est pas à tous les âges de ces animaux; mais qu'elle est courte la période de la virulence! Un cobaye de plusieurs années d'âge, d'un an, de six mois, d'un mois, de quelques se-

maines, de huit jours, de sept, de six jours ou même moins, ne court aucun danger de maladie et de mort par l'inoculation de la bactéridie affaiblie dont il s'agit; celle-ci au contraire, et tout surprenant que paraisse ce résultat, tue le cobaye d'un jour.

« Il n'y a pas eu encore d'exception sur ce point dans nos expériences. Si l'on passe alors d'un premier cobaye d'un jour à un autre, par inoculation du sang du premier au second, de celui-ci à un troisième, et ainsi de suite, on renforce progressivement la virulence de la bactéridie, en d'autres termes, son accoutumance à se développer dans l'économie. Bientôt, par suite, on peut tuer les cobayes de trois et de quatre jours, d'une semaine, d'un mois, de plusieurs années, enfin les moutons eux-mêmes. La bactéridie est revenue à sa virulence d'origine. Sans hésiter, quoique nous n'ayons pas eu encore l'occasion d'en faire l'épreuve, on peut dire qu'elle tuerait les vaches et les chevaux; puis, elle conserve cette virulence indéfiniment si l'on ne fait rien pour l'attuénuer de nouveau.

« En ce qui concerne le microbe du choléra des poules, lorsqu'il est arrivé à être sans action sur ces dernières, on lui rend la virulence en agissant sur de petits oiseaux : serins, canaris, moineaux, etc., toutes espèces qu'il tue de prime saut. Alors, par des passages successifs dans le corps de ces animaux, on lui fait prendre peu à peu une virulence capable de se manifester de nouveau sur les poules adultes. Ai-je besoin d'ajouter que, dans ce retour à la virulence et chemin faisant, on peut préparer des virus-vaccins à tous les degrés de virulence pour la bactéridie et qu'il en est ainsi pour le microbe du choléra? Cette question du retour à la virulence est du

plus grand intérêt pour l'étiologie des maladies contagieuses.

« Je terminais ma communication du 26 octobre dernier en faisant remarquer que l'atténuation des virus par l'influence de l'air doit être un des facteurs de l'extinction des grandes épidémies.

« Les faits qui précèdent, à leur tour, peuvent servir à rendre compte de l'apparition dite « spontanée » de ces fléaux.

« Une épidémie qu'un affaiblissement de son virus a éteinte peut renaître par le renforcement de ce virus sous certaines influences. Les récits que j'ai lus, d'apparitions spontanées de la peste, me paraissent en offrir des exemples, témoin la peste de Bengazhi, en 1856-1858, dont l'éclosion n'a pu être rattachée à une contagion d'origine.

« La peste est une maladie virulente propre à certains pays. Dans tous ces pays, son virus atténué doit exister, prêt à y reprendre sa forme active quand des conditions de climat, de famine, de misère, s'y montrent de nouveau. Il est d'autres maladies virulentes qui apparaissent spontanément en toutes contrées : tel est le typhus des camps. Sans nul doute, les germes des microbes, auteurs de ces dernières maladies, sont partout répandus. L'homme les porte sur lui ou dans son canal intestinal sans grand dommage, mais prêts également à devenir dangereux lorsque, par des conditions d'encombrement et de développement successif à la surface des plaies, dans les corps affaiblis ou autrement, leur virulence se trouve progressivement renforcée.

« Et voilà que la virulence nous apparaît sous un jour

nouveau qui ne laisse pas d'être inquiétant pour l'humanité, à moins que la nature, dans son évolution à travers les siècles passés, ait déjà rencontré toutes les occasions de production des maladies virulentes ou contagieuses, ce qui est fort invraisemblable.

« Qu'est-ce qu'un organisme microscopique inoffensif pour l'homme ou pour tel animal déterminé? C'est un être qui ne peut se développer dans notre corps ou dans le corps de cet animal; mais rien ne prouve que, si cet être microscopique venait à pénétrer dans un autre des mille et mille espèces de la création, il ne pourrait l'envahir et le rendre malade. Sa virulence, renforcée alors par des passages successifs dans les représentants de cette espèce, pourrait devenir en état d'atteindre tel ou tel animal de grande taille, l'homme ou certains animaux domestiques. Par cette méthode, on peut créer des virulences et des contagions nouvelles. Je suis très porté à croire que c'est ainsi qu'ont apparu, à travers les âges, la variole, la syphilis, la peste, la fièvre jaune, etc.; et que c'est également par des phénomènes de ce genre qu'apparaissent, de temps à autre, certaines grandes épidémies, celle de typhus, par exemple, que je viens de mentionner.

« Les faits observés à l'époque de la *variolation* (inoculation de la variole) avaient introduit dans la science l'opinion inverse, celle de la diminution possible de la virulence par le passage des virus à travers certains sujets. Jenner partageait cette manière de voir, qui n'a rien d'invraisemblable. Cependant, jusqu'à présent, nous n'en avons pas rencontré d'exemple, quoique nous les ayons cherchés intentionnellement.

« Ces inductions trouveront, je l'espère, de nouveaux appuis dans des communications ultérieures (1).

« Dans la lecture que j'ai faite à l'Académie le 28 février dernier, nous avons annoncé qu'il était facile d'obtenir le microbe charbonneux aux degrés les plus divers de virulence, depuis la virulence mortelle, c'est-à-dire qui tue, cent fois sur cent, cobayes, lapins, moutons, jusqu'à la virulence la plus inoffensive, en passant d'ailleurs par une foule d'états intermédiaires. La méthode de préparation de ce virus atténué est d'une merveilleuse simplicité puisqu'il a suffi de cultiver la bactéridie très virulente dans du bouillon de poule à 42°-43° et d'abandonner la culture après son achèvement au contact de l'air à cette même température. Grâce à cette circonstance que la bactéridie, dans les conditions dont il s'agit, *ne forme pas de spores, la virulence d'origine ne peut se fixer dans un germe, ce qui arriverait infailliblement à des températures comprises entre* 30° *et* 40° *et au-dessous. Dès lors, la bactéridie s'atténue de jour en jour, d'heure en heure, et finit par devenir si peu virulente qu'on est contraint, pour manifester en elle un reste d'action, de recourir à des cobayes d'un jour*.

« Cette virulence si faible, si près de s'éteindre, nous a porté naturellement à multiplier les expériences afin d'arriver, s'il était possible, à des atténuations encore plus grandes. Nous y sommes parvenu en prenant pour point de départ la bactéridie la plus virulente que nous ayons eue jusqu'à présent entre les mains. C'est précisément celle dont j'ai parlé dans ma lecture du 28 février,

(1) *De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence*, par MM. Pasteur, Chamberland et Roux. (*Acad. des sciences*, 28 février 1881.)

provenant de la germination de corpuscules-germes de 4 ans de durée. Cette bactéridie a pu être maintenue, sans périr, plus de 6 semaines à 42°-43°. L'expérience a commencé le 28 janvier. Dès le 9 février, sa culture ne tuait plus les cobayes adultes. Trente et un jours après, le 28 février, une culture faite à 35°, préparée à l'aide du flacon toujours maintenu à 42°-43°, tuait encore les très jeunes souris (1), mais non les cobayes, les lapins et les moutons.

« Le 12 mars, c'est-à-dire 43 jours après le 28 janvier, une culture nouvelle ne tuait plus *ni souris ni cobayes, pas même les cobayes nés depuis quelques heures seulement. Nous avons été ainsi mis en possession d'une bactéridie qu'il est impossible de faire revenir à la virulence.* Si jamais ce retour était obtenu, on peut assurer que ce serait en recourant à des espèces animales nouvelles, aujourd'hui inconnues pour être inoculables, absolument différentes de celles que nous savons être présentement aptes à contracter le charbon.

« En d'autres termes, nous possédons maintenant, et nous avons le moyen simple de nous procurer, une bactéridie issue de la bactéridie la plus virulente et qui est complètement inoffensive, tout à fait comparable à ces nombreux organismes microscopiques qui remplissent nos aliments, notre canal intestinal, la poussière que nous respirons, sans qu'ils soient pour nous des occasions de maladie ou de mort, parmi lesquels même nous allons chercher souvent des auxiliaires de nos industries (2). »

(1) Les souris sont plus sensibles au charbon que les cobayes.

(2) *Le vaccin du charbon*, par MM. Pasteur, Chamberland et Roux. (*Académie des sciences*, 21 mars 1881).

Voici une expérience dont le résultat semblerait à première vue contradictoire avec ma théorie : néanmoins il ne faut pas l'étudier longtemps pour y trouver, au contraire, une nouvelle confirmation de ma manière de voir.

Le microbe du choléra des poules ayant été atténué jusqu'à devenir sans action sur les poules, peut pourtant tuer un petit oiseau, et en le faisant passer par différents animaux, arriver de nouveau à tuer les poules.

La déduction qui ressort de ceci est donc contraire à la théorie que j'ai exposée, que le microbe du cholera des poules n'était pas mort.

Nous faisons bien attention à ceci : Si nous admettons que le microbe n'est pas mort dans les cultures atténuées de M. Pasteur, il devrait toujours être capable de reproduire la maladie chez les individus d'une espèce plus petite. Pourtant, ceci n'a pas toujours eu lieu, car M. Pasteur nous dit « qu'il a été mis en possession d'une bactéridie qu'il est impossible de faire revenir à la virulence, et qui ne tue plus ni souris, ni cobaye, pas même les cobayes nés depuis quelques jours. »

Il faut donc en conclure que les cultures atténuées de M. Pasteur, quand elles ne produisent plus la mort sur les souris ou sur les cobayes, etc., c'est-à-dire sur des animaux infiniment plus petits que ceux d'où provient le virus, ne renfermant plus aucun microbe vivant, elles ne contiennent plus que ses leucomaïnes, et que le degré d'atténuation des cultures de M. Pasteur dépend des quantités de microbes vivants qui restent dans le bouillon.

Des bouillons très atténués, ayant très peu de microbes, produisent chez un individu la maladie, mais pas la mort, leur nombre n'étant pas suffisant pour tuer l'individu qui

reçoit en même temps que les microbes les leucomaïnes qui doivent détruire ceux-ci.

Le bouillon de culture de M. Pasteur porte donc ces deux facteurs :

Les microbes, cause de la maladie, et *les leucomaïnes, cause de l'immunité.*

Le bouillon ne contenant que des microbes vivants a le maximum de la virulence ; et le bouillon ayant tous les microbes morts avec le maximum de leucomaïnes aura le maximum de puissance pour donner l'immunité.

CHAPITRE V

IMMUNITÉ HÉRITÉE

Dans nos études sur les vaccinations préventives du choléra des poules et du charbon, nous avons vu que c'est aux leucomaïnes contenues dans le bouillon de culture préparé par M. Pasteur qu'il faut attribuer l'action prophylactique.

Mais, ces bouillons contenant aussi des microbes vivants ou morts, tout le monde ne sera peut-être pas d'accord pour attribuer aux leucomaïnes seules toute l'action thérapeutique.

A l'appui de mon opinion que l'immunité est due exclusivement aux leucomaïnes, j'ai cité l'interprétation que M. Pasteur vient de donner de la vaccination qu'il fait pour guérir la rage. J'ai cité aussi l'opinion de M. Ferran qui dit que comme dans son bouillon le microbe est mort, il doit attribuer seulement à une substance *éliminée* par le microbe l'action préventive qu'il recherche et qu'il croit avoir trouvée.

Je vais maintenant présenter un fait expérimental dû

aux recherches si savamment faites par M. Ch. Davaine et par M. Chauveau, dans lequel nous trouverons un sujet parfaitement vacciné, et chez lequel nous constaterons que la présence du microbe n'a pas eu lieu.

« C'est particulièrement à l'égard des inoculations subséquentes de même nature, que les inoculations antérieures exercent une influence inhibitoire; j'entends par inoculations de même nature celles qui sont faites par le même procédé, avec la même quantité de la même matière infectante. Cependant, l'inoculation par piqûres cutanées, répétée plusieurs fois, suffit souvent pour neutraliser en très grande partie, sinon complètement, les effets des inoculations par injections sous-cutanées ou même intravasculaires avec d'assez notables quantités de virus.

« Tous ces faits ont certainement un grand intérêt, mais le fait le plus intéressant qui soit résulté de mes expériences sur l'inoculation préventive des moutons algériens, est peut-être celui dont il me reste à parler.

« Sur tous les agneaux qui viennent de naître, on observe après les inoculations bactéridiennes les mêmes phénomènes que chez les adultes : parfois malaises apparents, toujours élévation de la température rectale et tuméfaction plus ou moins évidente des ganglions lymphatiques voisins de la région inoculée. Or, aucun de ces phénomènes ne se manifeste si la mère du jeune agneau a été inoculée plusieurs fois dans les derniers mois de la gestation.

« La résistance du jeune sujet est alors aussi complète que possible.

« C'est le 24 septembre 1879 que j'ai constaté ce fait

pour la première fois, sur un agneau né le 8, d'une mère qui avait été inoculée le 5 et le 21 juillet précédent. Littéralement couvert de piqûres d'inoculation à diverses reprises, cet agneau ne présenta jamais trace de tuméfaction ganglionnaire ni d'élévation de la température rectale. Il en fut exactement de même sur deux autres agneaux dont les mères avaient été inoculées trois et quatre semaines avant la mise bas, avec de notables quantités de virus, introduites par injections sous-cutanées.

« De ce fait découlent d'importantes conséquences pour la théorie de l'immunité communiquée ou renforcée par les inoculations préventives. Comme l'a si bien démontré M. Davaine, *les bâtonnets bactéridiens ne se multiplient pas dans le sang du fœtus, même quand on en trouve de prodigieuses quantités dans le sang de la mère*. Les éléments solides normaux du sang ne passent pas, du reste, plus communément d'un système vasculaire dans l'autre. Seul, le plasma sanguin peut faire l'objet d'échanges osmotiques actifs entre la mère et le fœtus. On est donc autorisé à conclure, relativement aux inoculations préventives du sang de rate : 1° que le contact direct de l'organisme animal avec les éléments bactéridiens n'est pas nécessaire à la stérilisation ultérieure de cet organisme; 2° que les inoculations préventives agissent sur les humeurs proprement dites, rendues stériles et stérilisantes, soit par soustraction de substances nécessaires à la prolifération bactéridienne, *soit plutôt par addition de matières nuisibles à cette prolifération* (1). »

Comme on le voit dans cette si belle et si intéressante

(1) M. Chauveau, *Comptes rendus. Académie des sciences*, 19 juillet 1880.

expérience, l'agneau est vacciné sans qu'on ait trouvé de bactéridies dans le fœtus, même lorsqu'on en trouve *de prodigieuses quantités dans le sang de la mère.*

Nous voilà donc en présence d'un sujet qui appartient à une espèce apte à contracter la maladie, qui pourtant ne peut pas l'avoir, et qui n'a pas été vacciné (1).

Comment expliquer ce phénomène si ordinaire?

Qu'est-ce que la mère a fourni au petit agneau?

Elle lui a fourni son sang et ses humeurs.

Ce sang et ces humeurs doivent contenir une substance nuisible à la prolifération de la bactérie, ou bien doivent être dépourvus de quelqu'une des substances qui leur est nécessaire.

(1) Voici encore une autre expérience qui vient à l'appui de notre théorie.

« Toutefois, voici deux faits bien dignes de susciter les réflexions sur ce sujet :

« Deux génisses, inoculées en novembre 1880, n'avaient pas été fécondées par l'accouplement du mois de septembre précédent. On les fit saillir de nouveau, et cette fois avec succès : l'une vingt jours, l'autre trois mois et demi après l'inoculation préventive, par un taureau inoculé, lui aussi, à la même date, et doué de l'immunité. On obtint deux veaux qui résistèrent à l'épreuve aussi bien que les cinq précédents. Dans ce cas, les veaux ont-ils reçu l'immunité de leur mère ou de leur père?

« Des expériences en cours d'exécution, mais dont la durée est longue, nous fourniront la solution de cette question fort intéressante. »

Sur la persistance des effets de l'inoculation préventive contre le charbon symptomatique et sur la transmission de l'immunité de la mère à son produit dans l'espèce bovine. (Note de MM. Arloing, Cornevin et Thomas. — *Académie des sciences* 1882 t. XCIV, p. 1396.)

Très souvent, des recherches récentes l'ont prouvé, il y a transmission de microbes au travers de la circulation placentaire, et alors, l'immunité du fœtus s'explique tout naturellement. Quelquefois, en sa qualité d'être jeune et encore peu résistant, il est tué par le microbe qui respecte sa mère, et on assiste alors à un de ces avortements comme il s'en produit quelquefois dans l'espèce humaine (syphilis, variole, etc.), comme on en a souvent rencontré dans la vaccination charbonneuse de vaches en état de gestation.

Mais cette transmission du microbe en nature ne se produit pas toujours, ne semble même pas être le cas général, et la transmission d'une immunité plus ou moins accusée semble au contraire être une loi générale. (*Le Microbe et la maladie,* par E. Duclaux.)

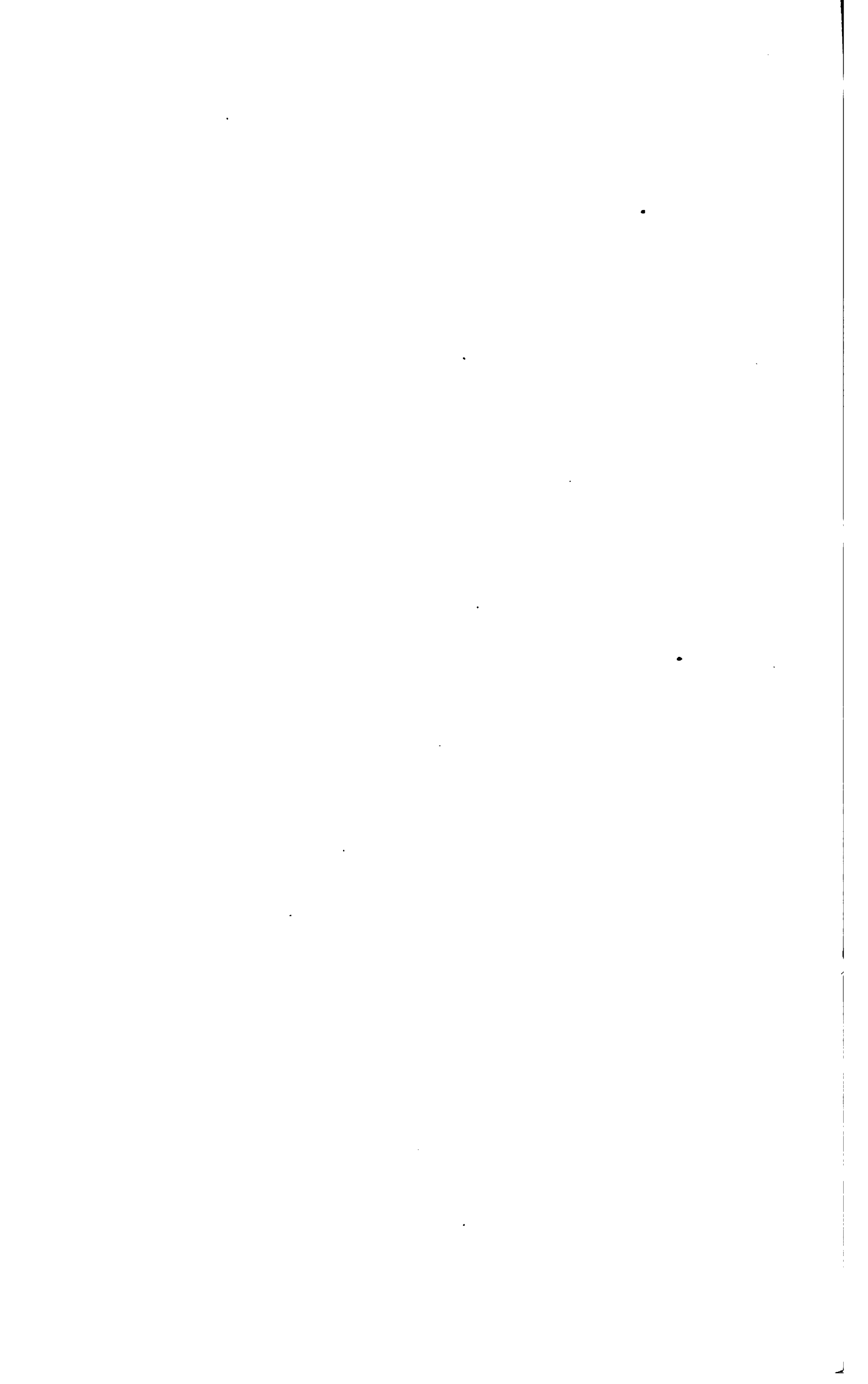
Cette dernière hypothèse n'est pas admissible, ainsi que nous l'avons dit plusieurs fois, car si ce sang n'avait pas toutes les substances du sang propre à son espèce, avant de contracter la maladie, ce ne serait plus le sang dont l'agneau avait besoin pour son développement et sa vie.

Le sang, dans son état naturel, ne doit pas avoir de substances superflues, et d'un autre côté, les mêmes substances qui sont prises par le microbe pour sa nourriture sont nécessaires à la vie de l'individu.

Lorsqu'on veut faire une culture de ces microbes, on est forcé de chercher des substances qui ont dans l'organisme une certaine importance. Du reste, dans la maladie, on voit bien qu'il ne prend pas à l'économie des éléments secondaires, car c'est la soustration de ces substances par le microbe qui produit la maladie et la mort.

Si ce n'est pas le manque de substances qui a produit l'immunité chez l'agneau, ce doit être nécessairement la présence d'une substance dans le sang et les humeurs de la mère qui a opéré cette inoculation.

C'est l'opinion de M. Chauveau, et c'est l'explication qui ressort de tout ce que nous avons dit, que cette substance ne peut être autre que les leucomaïnes, élaborées par les bactéridies, et communiquées à l'agneau par le sang de sa mère.



CHAPITRE VI

SYSTÈMES DE VACCINATION

Peut-on trouver les leucomaïnes comme cause d'immunité dans tous les systèmes de vaccination qui nous sont connus ?

Je crois que oui.

Les principaux systèmes de vaccination peuvent être réduits à trois.

Celui qui consiste à inoculer avec du virus mortel, c'est-à-dire avec le microbe vivant, dans un milieu défavorable à sa généralisation dans l'organisme animal.

C'est le système de variolisation avant Jenner, le même qui est employé dans plusieurs maladies des bêtes, et que M. Ferran nous dit avoir employé à son début (1).

Nous avons déjà dit que, dans ce système, l'élaboration des leucomaïnes se fait directement dans le sang ou les tissus du sujet auquel on veut donner l'immunité, et que le phénomène qu'il produit est exactement le même que

(1) *Académie des sciences,* 13 avril 1885.

celui qui se produit quand on arrive à l'immunité par la maladie.

Le second est celui des atténuations au moyen des cultures.

Si ces cultures avaient pour but unique la production des leucomaïnes, on ne devrait s'en servir qu'au moment où le microbe n'existe plus, et dans ce cas il ne se manifesterait plus de symptômes morbides (1).

On pourra dire que, telles qu'elles ont été faites jusqu'ici, et produisant d'excellents résultats, elles donnent des symptômes morbides, et qu'on n'est pas tout à fait persuadé que, si ces symptômes n'existaient pas, on arriverait à un résultat aussi favorable.

Pour prouver ma théorie, il faut se baser sur deux choses, qui, je l'espère, ne rencontreront pas de contradictions :

1° Quand on inocule au moyen d'un liquide renfermant une culture atténuée, si l'inoculation produit des symptômes morbides, ces symptômes doivent être attribués à l'introduction dans l'organisme d'un nombre plus ou moins grand de microbes vivants (2) qui, par leurs fonctions vitales, produisent ces troubles localisés.

2° Quand il ne se produit pas de symptômes morbides, c'est, ou bien parce qu'on n'a pas introduit de microbe

(1) Je dois bien faire remarquer que dans les conclusions qui résument la théorie qui fait l'objet de ce travail, comme ici, je n'entends pas dire que toutes les leucomaïnes soient inoffensives pour l'animal que l'on vaccine. Je prétends et je crois que ces leucomaïnes sont inoffensives pour l'organisme animal, quand, après avoir passé la maladie qui est due au microbe producteur de ces leucomaïnes, le sujet jouit en même temps de l'immunité et de la santé. (*Note de l'Auteur*).

(2) Il y a eu pourtant développement du microbe, puisqu'il y a eu maladie, et en effet, quand cette maladie est en cours, on peut le retrouver au point d'inoculation et dans tous les tissus. (DUCLAUX, *Le Microbe et la maladie.*)

vivant, ou bien parce que ces microbes meurent en entrant dans l'organisme, sans avoir eu le temps de le troubler au moyen de leurs fonctions vitales.

Dans la vaccination au moyen des virus atténués, il est généralement admis qu'il faut renforcer l'immunité qui donne une première inoculation, par deux ou trois successives (1).

La première est caractérisée par la présence des symptômes morbides, la seconde par des symptômes presque inappréciables ou par l'absence de ces symptômes, comme dans la troisième ou quatrième, si l'on arrive à ce nombre.

Donc, d'après ce que nous avons dit plus haut, les symptômes doivent être attribués, pour la première vaccination, à des microbes vivants, et pour les autres qui ne présentent pas de symptômes, la cause en doit être due, ou bien à l'absence de microbes vivants, ou bien à la mort immédiate de ces microbes, à leur entrée dans l'organisme animal qu'ils n'ont pas eu le temps de troubler.

Des autorités très respectables attestent que l'immunité est renforcée par les secondes inoculations (2), et

(1) Enfin, vaccinons 20 autres poules par le virus très atténué, non pas une fois ni deux, mais trois ou quatre, la mortalité par l'inoculation du virus très virulent, la maladie même seront nulles. Dans ce dernier cas, l'immunité est complète, elle est arrivée à son maximum. (Duclaux, *Le Microbe et la maladie*, p. 163.)

(2) Cette convention étant admise, je pourrais dire, sur la foi de nombreuses expériences, que les effets de la vaccination sont variables avec les poules, que certaines résistent à un virus très virulent à la suite d'une seule inoculation préventive du virus atténué; que d'autres exigent deux inoculations préventives et même trois, *que dans tous les cas toute inoculation préventive a son action propre, parce qu'elle prévient toujours dans une certaine mesure*, qu'en un mot, on peut vacciner à tous les degrés et qu'il est toujours possible de vacciner d'une manière complète, c'est-à-dire d'amener la poule à ne plus pouvoir recevoir aucune atteinte de virus le plus virulent. (Pasteur, *Comptes renduc. Acad. des sciences*, 26 avril 1880.)

Quels sont les effets produits par la première inoculation? J'écarte,

comme nous croyons avoir prouvé que le microbe ne peut pas être la cause de l'immunité, puisqu'il est mort, dans ce cas ce bienfait ne peut donc être attribué qu'aux leucomaïnes.

bien entendu, le cas possible, et nécessairement très rare, où l'inoculation par piqûres cutanées férait périr le sujet du sang de rate. Un certain nombre de sujets perdent leur vivacité et leur appétit, et il est ainsi très facile de constater, à première vue, que l'inoculation les a rendus malades. D'autres, plus nombreux, continuent à manger et à ruminer comme des animaux bien portants, et semblent échapper complètement à l'action de l'agent infectant. Mais il n'en est rien, car une observation attentive démontre chez eux l'existence manifeste de troubles généraux et locaux, communs, du reste, à tous les inoculés, qu'ils présentent ou non des signes apparents de malaise; il s'agit de l'élévation de la température du corps et de la tuméfaction des ganglions lymphatiques qui reçoivent des vaisseaux afférents en provenance de la région inoculée. . . . .

. . . .

Ainsi même sur les sujets réfractaires de l'Algérie, l'inoculation du sang de rate produit toujours des effets appréciables, tuméfaction des ganglions lymphatiques voisins de la région inoculée, élévation de la température générale, avec ou sans signes extérieurs de malaise, comme l'abattement et l'anorexie.

Voyons maintenant ce qui arrive lorsque, tous les phénomènes de la première inoculation ayant disparu, on en pratique une seconde, suivie elle-même de plusieurs autres. Les suites de ces nouvelles inoculations ne ressemblent plus du tout à celles de la première; les animaux ne paraissent nullement impressionnés par ce nouveau contact avec les agents infectants du sang de rate.

Cette innocuité est surtout frappante sur les sujets que la première inoculation a sensiblement éprouvés. Non seulement ces sujets gardent la vivacité et l'appétit qu'ils avaient perdus au moment de la première inoculation, mais, de plus, on ne voit pas survenir d'engorgement ganglionnaire appréciable; c'est à peine si on a le temps de constater une prompte et fugitive élévation de la température rectale.

Il faut, à la première inoculation, un certain temps pour exercer son action préventive à l'égard des inoculations subséquentes. Quand les réinoculations sont pratiquées trop tôt, en général les effets s'en ajoutent à ceux de la première inoculation purement et simplement. Le sixième ou le septième jour, l'influence de cette première inoculation est parfois déjà évidente; mais c'est surtout après le quinzième jour que cette influence est nettement établie.

La répétition des inoculations m'a toujours paru assurer de plus en plus l'accroissement de l'immunité naturelle. J'ai encore en ce moment des moutons algériens qui, du mois de juin 1879 au mois d'avril 1880, ont subi de sept à huit inoculations; celles que l'on pratique maintenant restent absolument sans effet. (*Comptes rendus. Acad. des sciences.* Paris, 19 juillet 1880. Note CHAUVEAU.)

Le système actuel d'inoculation est un système mixte, car il participe des deux systèmes que nous venons d'exposer dans nos conclusions, c'est-à-dire, de celui qui se fait par l'introduction du microbe, et de celui qui inocule les leucomaïnes.

Le troisième système consiste dans l'atténuation du virus par son passage sur des espèces vivantes. Cette méthode est, à mon avis, identique à la seconde et tout ce que nous avons dit de celle-là peut lui être attribué. Les bouillons de culture artificielle sont remplacés par le sang et les tissus des cobayes, des lapins, etc.

Le microbe inoculé à un cobaye doit proliférer dans les tissus de celui-ci, ou bien mourir (1). S'il ne meurt pas, c'est-à-dire s'il vit dans ce milieu composé de tissus vivants, du sang et des humeurs du cobaye, ce sera nécessairement en enlevant à ceux-ci toutes les substances dont il a besoin pour sa vie, et les produits de cette vie seront aussi laissés dans le même organisme. Quand on inoculera un autre sujet au moyen du sang de ce cobaye, les phénomènes que cette inoculation produira, que ce soit en donnant à ce sujet l'immunité, en le rendant malade ou en le tuant, devront toujours être attribués à la présence des microbes ou à celle des leucomaïnes qui se trouvent dans le sang du cobaye. En effet, on sait à l'avance que le sang de ce cobaye à lui seul, c'est-à-dire sans microbes ni leu-

(1) Bactérie de la septicémie de Davaine.

Dowdeswell a démontré que lorsque le sang était parfaitement stérilisé, c'est-à-dire lorsqu'on avait tué les bactéries, il perdait son pouvoir infectieux.

Il a été cependant démontré par Gaffky et Dowdeswell que, ainsi que le soutenaient Coze et Feltz, le virus ne s'atténue pas lorsqu'on le fait passer successivement par plusieurs animaux. (*Microbes et maladies*, par le Dr E. Klein. Traduit de l'anglais par Fabre-Domergue, p, 95.)

comaïnes, ne produit aucun phénomène pareil à ceux qui se présentent dans les inoculations dont nous parlons.

Le cas revient donc, nécessairement, à celui d'une culture du microbe dans un bouillon, car en vivant dans ce bouillon, le microbe doit y abandonner ses produits d'élimination, et l'action de ce bouillon inoculé à un individu doit aussi être attribué à la présence du microbe ou de sa leucomaïne; car on sait aussi que le bouillon qui n'aurait pas reçu le microbe, ne donnerait aucun des symptômes que nous cherchons dans l'inoculation faite à des sujets d'une espèce quelconque.

Les microbes sont, nous le savons, très sensibles à la nature de leur milieu de culture.

« Tels d'entre eux se développent très bien dans le bouillon de veau, qui se refusent à vivre dans le bouillon de bœuf.

« Mieux encore, celui du rouget, comme l'a démontré M. Cornevin, accepte un bouillon récemment préparé, et refuse le même bouillon trop vieux. Faut-il dès lors être surpris de voir tel microbe atténué préférer le mouton, tel autre le cobaye; de voir la bactéridie la plus virulente tuer facilement le mouton de France et respecter le mouton d'Algérie qui est d'une autre race? »

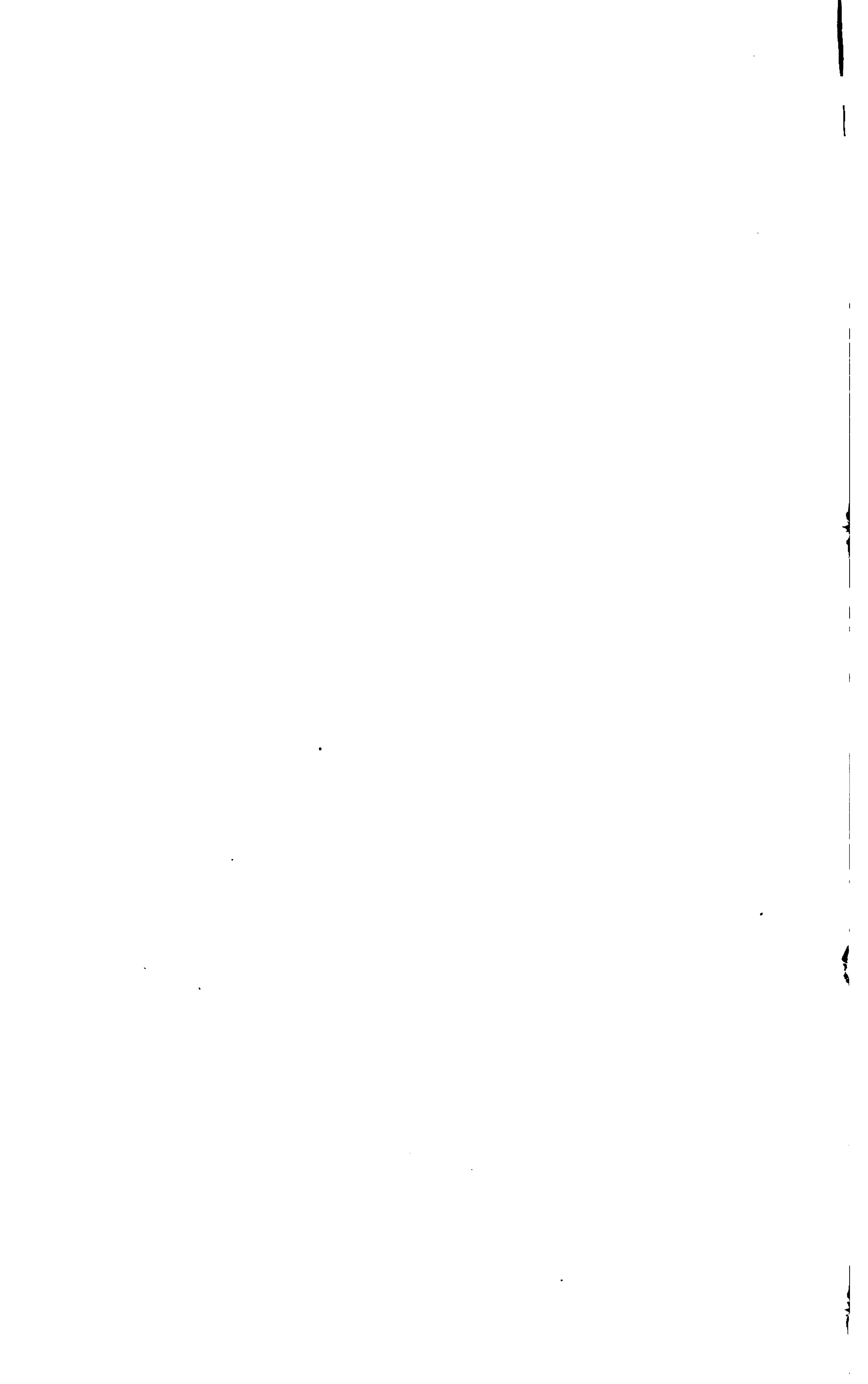
Voilà ce que dit M. Duclaux, et ce qui est du reste fort bien avéré (1).

Les microbes qui se trouvent dans les milieux qui leur sont très favorables auront un développement très grand; et si l'on inocule dans ces conditions on obtiendra un virus très virulent. Si le sang et les tissus de l'organisme

(1) *Le Microbe et la maladie*, p. 172.

d'un animal ne sont pas très favorables au microbe, il y vivra, mais il mourra plus promptement et alors ce sera uniquement l'action des leucomaïnes qui se produira, et, on dira d'après la formule actuelle, que, par son passage dans cette espèce, le virus a été *atténué;* c'est bien plutôt qu'il n'y aura pas de microbes vivants ou qu'il y en aura très peu.

Rien de vraiment essentiel ne diffère donc dans les deux systèmes.



CHAPITRE VII

ATTÉNUATION DES VIRUS

Dans le choléra des poules ainsi que dans la maladie du charbon, nous avons vu que la méthode de vaccination suivie par M. Pasteur ne consistait pas à atténuer le microbe dans le sens que l'on a donné à ce mot, mais seulement à amoindrir la vie, ou à tuer le microbe en laissant dans le bouillon ses leucomaïnes.

Il y a d'autres systèmes d'atténuation qui ont été inventés et mis en pratique par divers savants.

M. Duclaux nous fait un résumé de quelques-uns de ces systèmes que l'on pourra étudier plus sérieusement dans les Rapports de l'Académie des Sciences, mais dont le point essentiel nous est parfaitement révélé dans son ouvrage publié dernièrement.

« **Action de la chaleur.** — La série des preuves de ce fait sera l'étude en série des procédés d'atténuation dont nous savons disposer aujourd'hui.

« Voici, par exemple, la chaleur.

« Elle tue le microbe, nous le savons, quand elle est trop

élevée. Entre la température la plus favorable à la culture et la température mortelle, existe une zone d'atténuation, très bien étudiée par M. Chauveau, au sujet de la bactéridie charbonneuse. La durée du chauffage doit être en raison inverse de l'élévation de température, et, pour une température donnée, directement proportionnelle au degré d'atténuation à obtenir.

« Citons quelques faits pour donner la mesure de l'exactitude de cette loi par M. Chauveau.

« Chauffée dans le sang d'un cobaye mort du charbon, la bactéridie cesse d'être inoculable après un court chauffage de 55° à 60°. A 52°, il faut 14 à 16 minutes de chauffage pour anéantir toute vitalité dans le virus. A 14 minutes, l'activité virulente de la bactéridie est respectée, mais très atténuée. Elle l'est de moins en moins si on fait descendre la durée de chauffage à 12, 10, 8, 6 minutes. A 50°, il faut 20 minutes pour tuer la bactéridie, 18 pour l'atténuer grandement ; mais elle est encore assez virulente après 10 minutes de chauffage.

« Cette atténuation, comme nous pouvions nous y attendre, marche de pair avec l'affaiblissement dans l'activité de la prolifération du microbe. Si on ensemence comparativement, dans un liquide nutritif convenable, du sang charbonneux non chauffé et des sangs chauffés 8, 9, 10..., 16 minutes à 52°, on voit le retard sur la culture-type, à peine sensible pour 8, 9 et 10 minutes de chauffage, s'accuser déjà pour 11 minutes, ensuite de plus en plus jusqu'au sang chauffé 15 minutes, avec lequel le développement est problématique, et au suivant, avec lequel il est nul.

« **Action du soleil.** — A côté de l'action de la chaleur se

place tout naturellement celle de la lumière solaire. Elle tue le microbe après un certain temps d'exposition ; mais avant de le faire périr, elle l'atténue. C'est ce qui résulte de mes expériences, suivies et confirmées par celles de M. Arloing.

« **Action chimique de l'oxygène.** — Voilà pour les agents physiques. Voici maintenant des actions chimiques.

« L'oxygène est un facteur physiologique de la plus haute importance, et nous avons déjà examiné son rôle sous ce rapport. Mais il joue aussi un rôle plus exclusivement chimique, un rôle toxique mis en évidence par M. P. Bert.

« Tous les microbes ont besoin de faibles doses d'oxygène et souffrent quand on leur en donne trop. Les anaérobies en demandent des traces et meurent dans l'air ordinaire. Les aérobies vivent dans l'air ordinaire et meurent dans l'oxygène comprimé. Entre les limites physiologiques et les limites toxiques, il y a encore une zone d'atténuation étudiée par M. Chauveau avec la bactéridie charbonneuse.

« **Action des antiseptiques.** — A côté de l'oxygène viennent naturellement se placer ici les antiseptiques, qui eux aussi, indifférents ou même favorables aux microbes, quand ils sont en proportion très faible, les tuent à doses plus élevées. MM. Chamberland et Roux ont étudié l'action de l'acide phénique, du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique, sur le bacille du charbon.

« Pour ces trois antiseptiques, une dose un peu élevée, $\frac{1}{500}$ d'acide phénique, $\frac{1}{1700}$ de bichromate, empêchent la reproduction de la bactéridie, qui meurt au bout d'un temps très court. Des doses plus faibles $\frac{1}{600}$ d'acide phénique, $\frac{1}{2000}$ de bichromate, laissent se développer le bacille en

filaments, mais atteignent sa puissance de reproduction, comme la température de 43° mise en œuvre par M. Pasteur, en l'empêchant de donner des spores. Dès lors, le même mécanisme entre en jeu, et une atténuation graduelle marche de pair avec l'affaiblissement du microbe, jusqu'au moment de sa mort (1). »

Comme le reconnaît M. Duclaux lui-même, l'idée qui ressort de tous ces systèmes est que, « d'une manière générale, l'atténuation est une des formes de l'affaiblissement graduel d'une cellule du microbe qui marche vers la mort ».

Il est alors, d'après tous les micrologues, en état de pouvoir donner l'immunité par l'inoculation.

Comme pour la plupart de ces éléments on peut produire la mort subitement, il y a une différence très remarquable entre ces systèmes et celui dont se sert M. Pasteur pour le choléra des poules et la maladie du charbon.

M. Pasteur donne à ces microbes un milieu de nourriture en quantité limitée, dans ces conditions, ces microbes ne mourront qu'après avoir vécu le laps de temps nécessaire pour épuiser toutes les substances qu'ils sont capables d'enlever à ce liquide. Et comme cette alimentation implique une élaboration et une élimination des produits des microbes, il résulte que, quand les microbes seront morts, ils auront laissé nécessairement une quantité importante de leucomaïnes dans les bouillons de culture de M. Pasteur.

Mais dans les atténuations par les systèmes dont nous

(1) E. Duclaux, *Le Microbe et la maladie*, pp. 167 et suiv.

parlons maintenant, la chose se passe différemment.

Le microbe, soumis à une température de 55° à 60° qu'il ne peut supporter, mourra instantanément (1) sans avoir eu, par conséquent, le temps de laisser ses leucomaïnes, puisqu'il n'a pas eu le temps de vivre.

Par suite, le microbe que l'on introduira dans un bouillon et que l'on tuera par cette température, ne pourra être apte à donner aucune maladie, et le bouillon qui le contenait aucune immunité.

Si, au moyen d'une température convenable, on laisse le microbe à l'état dans lequel M. Duclaux dit « qu'on voit s'accuser un retard dans le développement, qui devient plus tard problématique si on l'ensemence dans un autre liquide nutritif, » alors ce microbe a une vie pareille à celle qu'a le bacille du choléra des poules dans une des cultures de M. Pasteur, après deux mois par exemple. Dans ces conditions, il élaborera, quoique faiblement, des leucomaïnes, et ce sont celles-ci qui donneront l'immunité.

Ou bien, ces microbes qui auront perdu la faculté de reproduction, comme nous l'avons déjà vu pour les antiseptiques, auront une vie suffisante quand ils seront introduits dans l'organisme que l'on veut vacciner pour lui fournir toutes les leucomaïnes nécessaires à l'immunité, sans pouvoir produire la mort, à cause de leur affaiblissement et de la présence de ces leucomaïnes.

Le système d'atténuation par la chaleur, inventé par

(1) Dans une bouteille où il y a du vin et de l'air, portés à une température de 50 à 60 degrés, le vin ne s'aigrit jamais; c'est que, par la chaleur, les germes du mycoderma-aceti, que le vin et l'air peuvent tenir en suspension, perdent toute vitalité. (*Histoire d'un savant, par un ignorant*, p. 91.)

M. Toussaint, selon une note présentée en son nom par M. Chauveau, consiste à chauffer le sang charbonneux d'un mouton mort de la maladie de Chabert ; ce sang, dans lequel a vécu la bactérie du charbon, puisqu'il a produit la mort du mouton, doit nécessairement avoir été changé dans ces conditions. En effet, le microbe prenant pour sa nourriture quelques-unes de ces substances, doit y avoir déposé ses leucomaïnes.

Donc, quand on chauffe ce sang, c'est pour détruire la bactérie ou du moins pour en rendre la vie plus faible et l'empêcher de se développer quand elle sera introduite, par voie d'inoculation, dans un autre organisme.

Quant au système d'atténuation par l'oxygène comprimé, l'explication doit être pareille. M. P. Bert, ainsi que M. Chauveau, nous disent que par cet élément on arrive à tuer les microbes, et que, entre les limites physiologiques et les limites toxiques, il y a une zone d'atténuation (1).

M. Chauveau dit, dans sa note à l'Académie, qu'au moyen de l'oxygène et des pressions modérées, le bacille de Davaine devient plus virulent, et que, dans le cas de fortes compressions, il devient complètement inactif (2).

Comme l'oxygène est un élément de vie, on comprend

(1) M. Paul Bert, dans ses beaux travaux sur l'emploi de l'oxygène à haute tension comme procédé d'investigation physiologique, a reconnu que l'oxygène comprimé détermine rapidement la mort chez tous les êtres vivants. (Note de MM. Pasteur et Joubert, *Acad. des sciences*, 16 juillet 1877. — *Le Charbon et la vaccination charbonneuse, d'après les travaux récents de M. Pasteur*, par Ch. Chamberland, p. 28.)

(2) Il est arrivé, en effet, que les cultures de ce bacille, au contact de l'air et de l'oxygène comprimé, se sont montrées ou plus actives qu'à l'état normal, dans le cas de pression modérée, ou complètement inactives, dans le cas de fortes compressions. (*Comptes rendus. Acad. des sciences*, 19 mai 1884. Note A. Chauveau.)

que cette augmentation de virulence ne peut être attribuée qu'à une plus grande vitalité du microbe, et que l'inactivité ne doit être que l'effet de sa mort (1).

La chaleur, l'oxygène comprimé, le soleil et les antiseptiques sont tous, dans ce cas, des causes qui aboutissent à la mort (2).

Comme tous ces éléments, tous ces systèmes ont pour but d'agir contre la vitalité du microbe, on doit en déduire que les microbes des différentes maladies que l'on inocule par ces systèmes quand ils sont en condition normale de vie tuent l'individu;

Que quand ils ont subi l'action de ces atténuations ils ont perdu les conditions de leur état normal; c'est-à-dire qu'ils ne peuvent plus se reproduire ou que leur reproduction est devenue difficile.

Si des microbes en tel état sont introduits dans un organisme, tant qu'ils y vivront, ils changeront le milieu dans lequel ils se trouveront, jusqu'à ce que leur vie soit éteinte. Et comme on conçoit la possibilité et la probabilité de l'existence de leucomaïnes, tandis qu'on ne conçoit pas celle de microbes puisqu'ils doivent périr, car,

(1) J'ai encore constaté, dans cette série d'études, un autre fait fort important. Ces cultures, dont *l'atténuation est si sûre qu'elles ne font périr aucun mouton, et l'activité si grande qu'elles confèrent l'immunité la plus solide,* jouissent encore d'un autre très grand avantage, celui de conserver cette activité pendant plusieurs mois. (*De l'Atténuation par l'oxygène comprimé. Académie des sciences*, 19 mai 1884. A. CHAUVEAU.)

(2) De toutes les études qui ont succédé aux travaux de M. Toussaint sur l'atténuation virulente par l'action modérée des agents physiques ou chimiques destructeurs de virus, il résulte clairement que ces agents possèdent tous, plus ou moins, la faculté d'amoindrir l'activité infectieuse des ferments virulents, au lieu de l'anéantir complètement, *si l'on a soin de ne pas utiliser tout entière l'influence destructive* à laquelle on expose ces ferments. (*Comptes rendus. Académie des sciences,* 19 mai 1884. Note de M. A. CHAUVEAU.)

autrement, l'individu deviendrait malade, on doit, dans ce cas, attribuer seulement aux leucomaïnes l'immunité.

Si ces éléments susdits d'atténuation, soleil, oxygène, etc., ont été appliqués sur le sang d'un sujet qui a été atteint de la maladie que l'on veut prévenir, ou sur un bouillon de culture dans lequel a vécu le microbe, à plus forte raison, comprendra-t-on que l'action destructive de ces éléments, même à l'insu du vaccinateur, a eu pour objet de laisser les leucomaïnes exercer leur action bienfaisante.

CHAPITRE VIII

THÉORIE DE L'ANTIDOTE

En s'occupant des diverses théories par lesquelles on explique l'immunité qui survient après la première attaque d'une maladie infectieuse, M. Klein réfute victorieusement celle qui est appelée théorie de l'épuisement, dont nous avons parlé à plusieurs reprises, en prouvant aussi combien elle est fausse et incapable d'expliquer le phénomène qui se produit de la non-récidive coexistant avec l'état de parfaite santé.

Puis, l'auteur expose la théorie de Klebs — *de l'antidote* — et il se rallie à celle-ci, en considérant que c'est la seule qui puisse être en harmonie avec les faits.

Cette théorie attribue à la présence d'une substance nouvelle dans l'organisme animal la cause de l'immunité, ainsi que M. Chauveau l'a pressenti dans l'expérience qu'il fit sur des moutons d'Algérie et que nous avons transcrite dans un autre chapitre (1).

(1) Voyez chap. V.

La théorie de l'antidote se rapproche beaucoup de celle que nous avons exposée et c'est à cause de cette similitude qu'elle vient à notre appui.

Voyons les passages dans lesquels M. Klein l'explique :

Ce *quelque chose* qui empêche le développement et la multiplication du bacillus anthracis dans le tissu du porc, mais non dans celui de la souris, doit être une chose qui, bien que dépendante de la vie du tissu, n'est point identique à tous les caractères constituant la vie du tissu, mais doit être seulement une résultante de cette vie. Ainsi que nous l'avons démontré, ce n'est pas expliquer le fait que de prétendre avec quelques observateurs que l'état de vie des cellules est par *lui-même* un état défavorable. La théorie la plus plausible d'après moi est celle-ci, que le pouvoir prohibitif est dû *à la présence d'une substance chimique* produite par les tissus vivants. Il ne faut pas un grand effort pour concevoir et il ne semble pas du tout impossible que le sang et les tissus du porc contiennent certaines substances chimiques qui ne se trouvent point dans la souris, substance que, comme bien d'autres, n'a pu encore nous dévoiler la chimie. Qu'il existe de grandes différences dans la constitution chimique du sang et des tissus des différentes espèces d'animaux, c'est ce dont on ne peut douter; c'est là un fait parfaitement familier à la chimie physiologique.

Après tous ces faits, nous arrivons à conclure, que, grâce à la présence dans le sang et dans les tissus de substances chimiques particulières, présentes seulement pendant la vie et résultant de la vie du tissu, les organismes ne peuvent, dans tel ou tel cas, se développer et produire la maladie ; de plus, que, pour chaque espèce particulière d'organisme, il existe une substance chimique particulière nécessaire pour lui conférer son pouvoir de résistance. Car, ainsi que nous l'avons vu, tandis que le bacillus anthracis ne peut se développer chez le porc, il vit bien chez le cochon d'Inde ; tandis que le bacille de la peste du porc vit bien chez le porc, il ne vit point chez le cochon d'Inde. L'incapacité des bacilles non pathogènes de se développer dans les tissus vivants s'expliquerait dans cette hypothèse, par le fait que les substances chimiques, présentes dans tous les tissus vivants, sont ennemies des organismes de la putréfaction.

. . . .

Il existe encore une autre théorie habituellement appelée *Théorie de l'antidote* (Klebs). D'après celle-ci, les organismes en se développant et se multipliant dans le corps pendant la première attaque, produisent directement ou indirectement une substance qui agit comme une sorte de poison contre une seconde invasion du même organisme. J'incline à penser que cette théorie est en harmonie avec les faits. Nous ne connaissons aucune observation qui puisse en diminuer la possibilité et l'exactitude. Je dirai même que, de toutes nos connaissances de la vie des micro-organismes, il résulte que les différentes espèces se rattachent à différentes sortes de réactions chimiques, et que nous trouvons comme résultat de leur activité la production de divers composés chimiques.

Les diverses fermentations, qui se rattachent à différentes espèces de champignons, viennent à l'appui de cette manière de voir. D'après cette théorie, nous pouvons bien comprendre comment, exactement comme dans le cas d'un animal, d'un porc, réfractaire au charbon, le pouvoir de résistance étant dû à la présence dans le sang et dans les tissus, d'une substance chimique particulière et contraire au développement du bacillus anthracis, de même que dans le cas d'un mouton ou d'un bœuf vaccinés par le charbon, il se trouve maintenant dans le sang et dans les tissus un composé chimique, par lequel ces animaux acquièrent l'immunité contre une seconde attaque de charbon.

Que cette substance chimique ait été élaborée directement par les bacilles, qu'elle soit le résultat d'un processus chimique, produit par eux dans le corps pendant la première maladie, peu importe. L'on doit se borner à reconnaître que le sang et les tissus de l'animal vivant contiennent cette substance chimique.

Quelques observateurs (Grawitz, etc.) ne se contentent point de cette théorie, ils prétendent que, par suite de la première attaque, les cellules des tissus modifient leur constitution, de façon à pouvoir résister à l'invasion d'une nouvelle génération du même organisme. Il n'existe absolument rien que je sache en faveur de cette théorie. L'on ne peut se figurer que les cellules du tissu connectif, du sang et des autres organes, après une attaque de scarlatine, acquièrent de nouvelles fonctions ou un nouveau pouvoir, comme par exemple un pouvoir oxydant plus grand ou tout autre semblable. Les cellules du tissu connectif, les globules sanguins, les cellules du foie et les autres tissus possèdent, autant que je sache, précisément les

mêmes caractères et les mêmes fonctions, après une attaque de fièvre scarlatine qu'avant cette attaque.

En résumé, il semble que nous pouvons considérer comme probable que, grâce à la présence, dans le sang normal et dans les tissus d'un animal vivant, d'une substance chimique contraire au développement d'un microbe particulier, cet animal est réfractaire à la maladie qui correspond au développement et à la multiplication des microbes. Ensuite que, dans les maladies infectieuses dans lesquelles une attaque confère l'immunité contre une même attaque de même espèce, la première produit dans le sang et dans les tissus une substance chimique qui s'oppose à l'invasion du même organisme. L'animal devient alors réfractaire à une nouvelle attaque, il est *vacciné*. Ce fait ne se présente pas dans toutes les maladies infectieuses, car, ainsi qu'on le sait, dans un grand nombre de cas, une première attaque ne protège pas contre une seconde, elle peut aussi protéger seulement pour un temps limité et fort variable selon les individus. Tout ceci s'explique par notre théorie aussi bien que par les autres; quand une attaque ne protège pas, la substance chimique protectrice n'a pas été formée; dans les maladies où, au contraire, une première attaque protège pour quelque temps seulement, la substance nécessaire à la protection n'a subsisté qu'un certain temps (1).

M. Klein croit donc que l'état naturel de résistance, dont jouissent quelques espèces contre une maladie infectieuse, est l'effet de la présence de certaines substances produites par les tissus vivants de ces individus.

Il croit également que, chez les animaux qui ont eu une maladie infectieuse, le microbe qui a causé cette maladie a produit aussi, directement ou indirectement, une substance qui empêche la prolifération d'un microbe semblable une seconde fois; et lorsque l'état d'immunité ne survient pas après la maladie, il dit que la substance n'a pas été formée.

(1) *Microbes et maladies*, par le Dr E. Klein. pp. 260 à 271.

Comme nous croyons, et nous espérons aussi avoir fait partager cette conviction au lecteur, que la substance produisant l'immunité est la leucomaïne du microbe qui cause la maladie, nous ne pouvons admettre que cette substance n'ait pas été élaborée, puisque c'est une conséquence nécessaire de la vie du microbe : ce que nous pouvons et devons admettre, c'est que cette substance soit disparue plus tôt ou plus tard. Si elle disparaît aussitôt élaborée, il n'y aura pas d'immunité chez l'individu atteint de la maladie : si elle disparaît au bout d'un mois ou d'un an, l'immunité aura duré un mois ou un an.

Les causes de la cessation de l'immunité peuvent être nombreuses : l'immunité peut disparaître par la destruction de la substance qui devait la produire; cette destruction étant due à l'action chimique d'une autre substance qui peut être élaborée par les tissus vivants, ou introduite par la voie digestive (1).

Cette immunité peut aussi disparaître plus tôt ou plus tard soit en raison de la nature de la leucomaïne elle-même, soit en raison du siège où elle a été placée par le microbe.

Si nous la supposons placée dans un tissu destiné à éliminer les produits de sécrétion de l'animal, il est probable que la leucomaïne sera aussi promptement éliminée.

(1) M. Raulin a cultivé l'*aspergillus niger* dans un liquide composé de plusieurs substances en proportions connues. En étudiant l'action que chacune de ces substances exerce sur le développement de la plante, il dit : « Le fer ne paraît utile que parce qu'il détruit ou annihile, au fur et à mesure de sa production, un poison sécrété par la plante. En s'accumulant dans le liquide, ce poison finirait par la tuer; c'est une de ces excrétions que tous les êtres vivants produisent et dont ils doivent à tout prix se débarrasser. Le fer rend à l'aspergillus ce service. » (*Le Microbe et la Maladie*, par E. Duclaux, p. 69.)

On comprend que la nature de la leucomaïne peut être une des causes de sa prompte disparition de l'organisme, si l'on fait attention au phénomène de la fermentation alcoolique. (Nous avons vu ce qu'était cette fermentation.) Le mycoderme saccharomyces élabore en plus grandes quantités deux substances, l'alcool et l'acide carbonique. Ces deux substances sont donc les leucomaïnes du saccharomyces.

Eh bien! l'alcool, étant liquide, reste là où il a été produit, tandis que l'acide carbonique, étant gazeux, disparaît : il fuit la présence de son producteur et du liquide où il a été élaboré.

Dans le cas de l'état réfractaire d'une espèce à une maladie, M. Klein croit que c'est aussi une substance produite par les tissus de l'animal qui donne cette immunité.

Nous n'osons pas, dans ce cas, affirmer une pareille conclusion; nous croyons qu'il serait plus prudent d'admettre qu'il pourrait aussi bien être l'effet du manque de certaine substance, que de la présence de cette même substance.

Supposons un liquide composé de 12 substances, toutes nécessaires, pour faire une culture de microbe du choléra des poules, par exemple.

Si nous composons un liquide qui contienne 11 seulement de ces substances, le microbe ne proliférera pas : si nous ajoutons au liquide composé de 12, une substance nuisible (ainsi qu'il arrive avec le nitrate d'argent pour l'aspergillus niger) (1), le microbe ne vivra pas non plus.

Pour les espèces qui n'ont jamais été capables de voir

(1) Voyez le chap. III, 3e partie. — Expérience de M. Raulin.

proliférer chez elles un microbe, on doit, à notre avis, attribuer, tout aussi bien à la présence qu'à l'absence d'une matière, la cause de cette immunité.

Tandis que, dans les espèces capables de voir proliférer chez ces individus un microbe, il faut admettre que c'est par l'addition d'une substance à celle qui forme l'ensemble de l'organisme de ce sujet, qu'est dû l'état d'immunité.



CHAPITRE IX

VINS ET BIÈRES

La levure qui produit la fermentation alcoolique est un être vivant, et a toute la complexité des êtres vivants. Elle contient, en petite quantité, des matières azotées dont les éléments ont été puisés, partie dans le sucre, partie dans le sel ammoniacal; enfin et surtout des matières hydro-carbonées dont tous les éléments proviennent du sucre. C'est, en somme, du sucre qu'elle a tiré presque tous les matériaux de ses tissus, et ce qu'elle a soustrait pour cela n'a évidemment pu subir la fermentation alcoolique.

Une fraction de ce sucre que nous pouvons évaluer au maximum à 1 p. 100 du poids total ne donne ni alcool ni acide carbonique, il donne de la levure.

Les résultats de Lavoisier ne peuvent donc pas être exacts, et M. Pasteur a même démontré qu'ils l'étaient beaucoup moins que l'on aurait pu le croire. L'acide carbonique et l'alcool ne sont pas, en effet, contrairement à ce que l'on croyait avant lui, les *seuls* produits de la fer-

mentation alcoolique. Un peu plus de 3 0/0 de sucre donne de la glycérine, un peu moins de 1 0/0 donne de l'acide succinique.

En somme, 5 0/0 du sucre échappe à l'équation de Lavoisier, à ce dédoublement à peu près égal d'alcool et d'acide carbonique que subissent seuls les 95 0/0 du sucre restant, lorsque la fermentation se fait dans les conditions ordinaires.

Et voilà que ce phénomène n'a plus pour nous l'aspect simple que nous lui trouvions en commençant, et que nous rattachions si naturellement à la simplicité de sa cause.

Il ne peut plus être question d'une simple dislocation chimique de la molécule du sucre. Aux dépens de cette molécule, nous voyons la levure formée de tissus variés, de la matière azotée, de la cellulose, de la matière grasse.

En même temps, le sucre subit les transformations les plus diverses, devient de l'acide carbonique, de l'alcool, de la glycérine, de l'acide succinique; donne en proportions plus faibles d'autres corps que je pourrais citer, et d'autres inconnus encore, c'est-à-dire que la science n'est pas arrivée à isoler, parce qu'il n'y a pas de chimie plus difficile que celle des êtres vivants. A la place du problème chimique que Lavoisier semblait avoir résolu, nous voyons se dresser un problème physiologique plus compliqué, plus délicat, mais aussi plus grand et plus fertile en conséquences.

La fermentation est donc la conséquence de la nutrition et de la vie d'un micro-organisme, du *saccharomyces vini,* et l'alcoolisation du moût de raisin se fait au moyen d'un

être aérobien dont les principaux produits d'élimination sont l'alcool et l'acide carbonique (1).

M. Alph. Romier a fait des expériences très intéressantes pour prouver que l'activité de la fermentation dépend, en partie, de la quantité de ferment (2).

(1) Mais, dans tous les cas, ces ptomaïnes se montrent à nous comme *le produit de la fermentation putride qui est toujours effectuée dans les cadavres par des microbes particuliers*. Les ptomaïnes sont ici le résultat du travail des microbes de la putréfaction et sont *fabriqués par eux exactement comme l'alcool et l'acide carbonique de la fermentation alcoolique sont fabriqués par les levures*, aux dépens du liquide sucré dans lequel elles vivent et se multiplient. (*Les Microbes, les ferments et les moisissures*, par le Dr E. L. TROUESSART, p. 230.)

Le mot *ptomaïne* est ici employé par Trouessart dans un sens pareil à celui de *leucomaïne*, que nous avons adopté. (*Note de l'Auteur.*)

(2) « D'après ce qu'on nous rapporte, on aurait essayé en Allemagne, depuis plusieurs années, un nouveau mode de vinification consistant dans la stérilisation préalable du moût de raisin et ensuite dans son ensemencement avec une levure choisie.

« Ce nouveau genre de vinification n'est que l'extension du procédé appliqué par M. Pasteur à la fabrication de la bière. Il doit certainement produire de bons résultats, parce qu'il empêche la production simultanée des fermentations secondaires; mais la stérilisation du moût nous paraît une opération délicate et d'une exécution bien difficile dans les grandes exploitations. En réfléchissant à l'application du procédé, nous nous sommes demandé si la stérilisation du moût était bien indispensable à sa réussite, et si, par l'ensemencement avec une levure de vin cultivée, on ne hâterait pas le commencement de la fermentation et l'on n'enrayerait pas alors d'une manière suffisante le développement des fermentations secondaires.

« Il est en effet reconnu que des fermentations n'ont pas lieu simultanément dans un même liquide avec une égale énergie; il arrive bientôt que la plus intense domine toutes les autres et finit par les annihiler. C'est sur ce principe que M. Pasteur a fondé son procédé de culture des ferments. Or, les grains de ferment qui se trouvent sur la pellicule du raisin demandent toujours un temps plus ou moins long, suivant l'élévation de la température, pour germer et pour produire la levure de vin, pendant ce temps les fausses levures et les moisissures se développent, en formant des réactions secondaires qui ôtent de la qualité au vin. Mais si, au moment où on écrase le raisin, on introduisait dans le moût une levure de vin en pleine activité, une levure purifiée par des cultures, la fermentation vineuse s'établirait immédiatement, et, par son action, paralyserait le développement de tous les autres germes.

« C'est en partant de cette idée qu'à l'automne dernier nous avons établi une série de fermentations; nous rapporterons les résultats de trois d'entre elles : elles étaient composées chacune de 4 kilogrammes de chasselas

Maintenant nous allons chercher par quel moyen on peut arrêter cette fermentation.

Selon notre théorie, et sans sortir du liquide aucun des éléments nécessaires à la fermentation, un moyen très simple se présente.

Si la fermentation est due aux fonctions vitales d'un microbe, c'est la vie de ce microbe qu'il faut arrêter, et pour arriver à ce but, d'après ce que nous avons dit déjà plusieurs fois, il faut le mettre en présence de ces propres leucomaïnes, de l'alcool par exemple.

C'est justement ce que fait la pratique.

Lorsqu'on veut faire les vins très doux, comme les vins d'Andalousie par exemple et certains vins de Catalogne, au moment où la fermentation commence, on ajoute au

écrasé, mis dans des flacons bouchés avec un liège traversé par un tube de verre disposé de manière à recueillir les gaz.

« Le flacon nº 1, servant de témoin, n'a reçu que les 4 kilogr. de chasselas.

« Dans le flacon nº 2, on a mélangé au chasselas 60cc d'un moût contenant de la la levure de vin arrivée à sa seconde culture.

« Enfin dans le flacon nº 3, on a ajouté 60cc de levure de vin conservée depuis une année.

« Les fermentations ont duré du 7 au 14 septembre; elles ont eu lieu à la température ordinaire qui a varié de 15° à 22°.

« Le marc du flacon nº 1 n'a commencé à se soulever qu'au bout de 48 heures; à partir de ce moment jusqu'au 14 septembre, sa fermentation a été peu active; elle était égale à 2 ou 3 bulles d'acide carbonique à la minute. Le 14 septembre, voyant que cette expérience ne se terminait pas, tandis que les deux autres étaient finies, on l'a mise dans une étuve chauffée à 35°, où elle s'est achevée en l'espace de 3 jours. Elle a rendu alors jusqu'à 106 bulles de gaz carbonique à la minute. Les expériences nos 2 et 3 ont suivi l'une et l'autre une marche à peu près identique. En moins de 12 heures leur marc était soulevé et, dès le milieu de la seconde journée, les fermentations étaient arrivées à leur maximum de puissance; elles correspondaient alors à 70 et 75 bulles de gaz à la minute. Enfin, elles se sont terminées le 14 septembre, quand l'expérience servant de témoin était à peine commencée.

Ces expériences prouvent que la levure de vin cultivée ajoutée à un moût, en provoque rapidement la fermentation, et qu'elle peut s'effectuer complètement à une température relativement basse, de 15° à 22° au lieu de 30° à 35° (*Sur la puissance de la levure de vin cultivée.* Note de M. Alph. Rommier. *Académie des sciences*, 30 juin 1884.)

moût une certaine quantité d'alcool qui empêche le dédoublement du sucre et laisse par conséquent au vin sa douceur naturelle.

Et cependant, ce vin auquel on a laissé tous les éléments qui devaient produire la fermentation, ferment, sucre, etc., reste toute sa durée sans voir ce phénomène se produire en lui, car il conserve toujours sa douceur.

Dans le même ouvrage de M. Duclaux qui résume avec une clarté parfaite toutes les théories et toutes les expériences concernant les fermentations, nous trouvons encore deux passages qui viennent parfaitement corroborer notre idée.

L'alcool, que les fermentations produisent, les gêne toutes, mais les gêne plus ou moins.

« *Les mêmes fermentations s'arrêtent lorsque la proportion d'alcool formé est de* 2 0/0, *par exemple, ou même inférieure, et restent alors inertes, quelle que soit la proportion du sucre encore présent dans la liqueur. Les autres vont jusqu'à* 10, 12 *et même* 15 0/0 *d''alcool, et ce sont, naturellement, les plus précieuses et les plus recherchées des bières.* »

Voilà encore la fermentation arrêtée par la présence de l'alcool, ce qui ne peut s'expliquer que par l'action que nous attribuons aux leucomaïnes sur les microbes qui les ont élaborées.

Dans un autre passage, toujours en parlant des bières, il dit :

« *A ce moment il ne fermente plus ou quasi plus. Il contient pourtant encore du sucre.*

« *Pourquoi ce sucre n'a-t-il pas fermenté puisqu'il y avait de la levure?*

« *C'est que cette levure était affaiblie.*

« *Un long séjour dans l'acide carbonique lui déplaît, nous l'avons vu.* »

Cette fois, c'est l'acide carbonique qui produit le même effet, et cet effet ne peut être attribué qu'à la même cause, car l'acide carbonique est aussi une leucomaïne du mycoderme qui produit la fermentation alcoolique.

Voilà trois expériences dans lesquelles les microbes, qui en sont les agents, nous sont parfaitement connus, et leurs leucomaïnes aussi, car ces substances et ces microbes ont été longuement étudiés; or, dans ces trois expériences qui ont une valeur d'autant plus grande que nous en avons une connaissance plus parfaite, *nous trouvons la confirmation complète de notre théorie.*

TROISIÈME PARTIE

EXPLICATION
DE QUELQUES PHÉNOMÈNES
PAR CETTE THÉORIE

TROISIÈME PARTIE

EXPLICATION DE QUELQUES PHÉNOMÈNES PAR CETTE THÉORIE

CHAPITRE PREMIER

CRISES DES MALADIES INFECTIEUSES

Les maladies infectieuses présentent un phénomène qui leur est caractéristique, c'est celui des crises.

On sait à l'avance, dans ces maladies, qu'au bout d'un temps connu, une ou deux semaines par exemple, la maladie doit produire une crise, de laquelle le malade sort guéri, ou mort.

Si le malade résiste à la crise, son état s'améliore de jour en jour, ses forces reprennent et la guérison arrive.

Si le cas contraire se produit, c'est-à-dire si le malade n'a pu ou résister à la crise, ou conserver assez de forces pour se rétablir après l'avoir subie, la mort arrive inévitablement.

Les théories microbiennes, et ce que nous avons dit sur les vaccins, expliquent aussi ce phénomène.

Je le démontre en assimilant ces maladies à une fermentation alcoolique.

Voyons ce qui se passe pour les bières :

« L'alcool que les fermentations produisent les gêne toutes, mais les gêne plus ou moins. Les unes s'arrêtent lorsque la proportion d'alcool formé est de 2 0/0, par exemple, ou même inférieure, et restent alors inertes quelle que soit la proportion du sucre encore présent dans la liqueur. Les autres vont jusqu'à 10, 12 et même 15 0/0 d'alcool, et ce sont naturellement les plus précieuses et les plus usitées (1). »

Nous voyons que la fermentation se produit en augmentant d'intensité jusqu'au moment où les microbes qui en sont la cause se trouvent en présence de leucomaïnes en proportion de 2, 10, 12 ou 15 0/0.

A ce moment, les microbes voient leur vie ou leur reproduction arrêtée, et laissent intact le sucre qui se trouve encore dans le liquide, quelle que soit la proportion de celui-ci.

Quels sont les points de ressemblance qui existent dans la fermentation et la maladie infectieuse?

C'est un microbe qui produit la fermentation : c'est également un microbe qui produit la maladie infectieuse.

Dans le liquide sucré qui fermente, le microbe vit aux dépens du sucre.

Dans l'intérieur de l'homme malade, le microbe vit aux dépens du sang et des substances que contiennent les tissus.

(1) *Le Microbe et la maladie*, par E. Duclaux, p. 82.

Dans la fermentation, lorsque l'alcool atteint la proportion que nous indiquons plus haut, le microbe reste inerte, et par conséquent la fermentation cesse.

Dans la maladie, le moment où la crise se produit ne serait-il pas, comme cela arrive pour la fermentation, celui où les leucomaïnes sont en proportion suffisante pour arrêter la vie des microbes ?

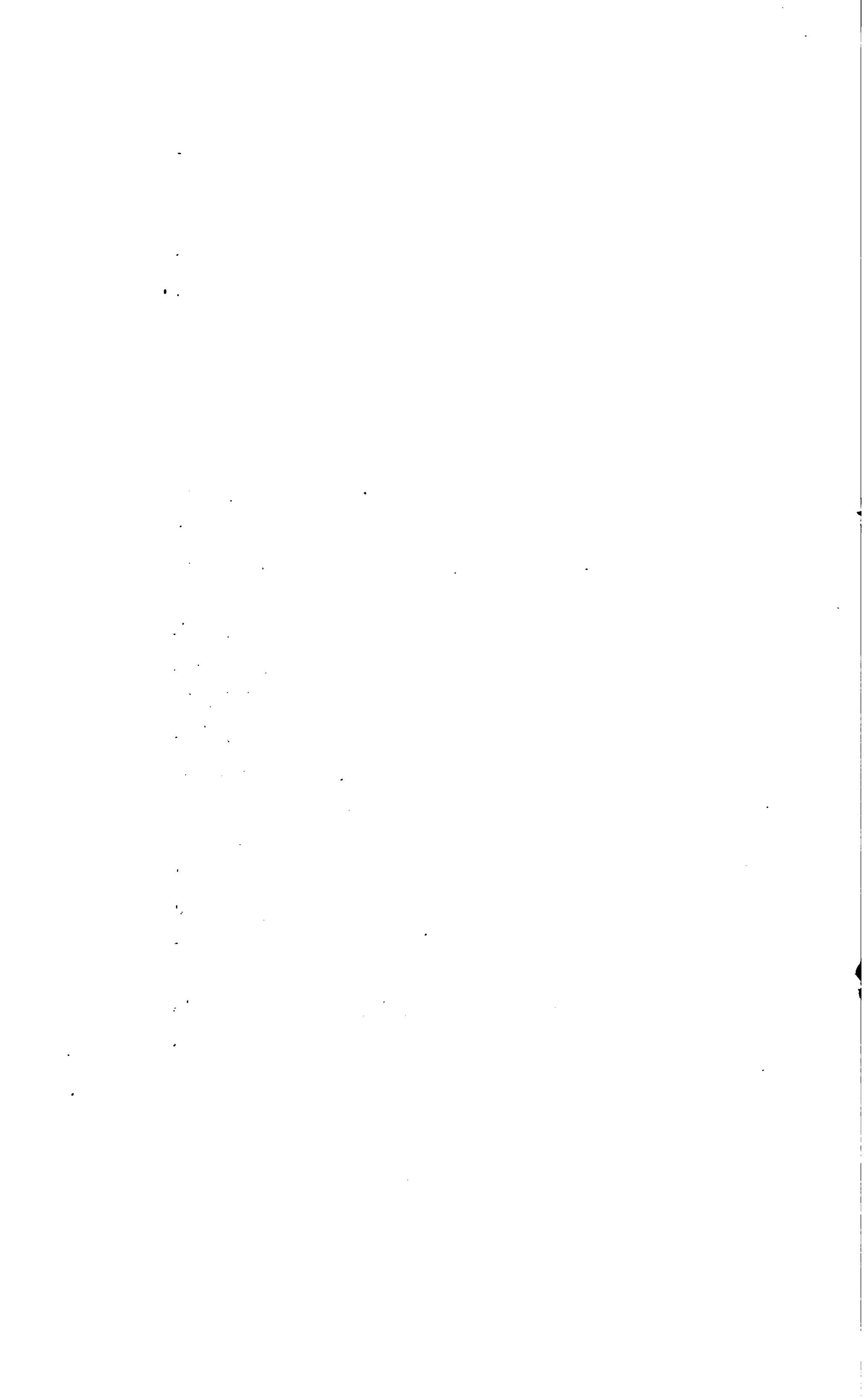
Ce moment arrivé, le malade garderait les éléments nécessaires à sa vie, que les microbes n'auraient pas enlevés.

Si ces éléments sont encore en proportion suffisante pour que le fil de la vie ne soit pas rompu, l'individu reviendra à la santé ; si au contraire il est dépourvu de ces léléments, il mourra.

Si l'on n'accepte pas cette interprétation, comment expliquer que de très nombreux malades ont été guéris, après a crise, et sans qu'aucun remède leur ait été administré ?

Si l'on n'attribue pas aux leucomaïnes l'action qu'elles ont à nos yeux, il faudrait admettre que, dans ces maladies, les microbes devraient vivre et se multiplier jusqu'à complet épuisement de toutes les substances que l'homme est capable de lui fournir pour son alimentation ; et comme l'absence complète de ces substances implique la mort, ces maladies arriveraient toujours à ce triste résultat.

L'expérience nous dit pourtant qu'un grand nombre de sujets se sauvent, sans que ce résultat favorable puisse être attribué à l'action des médicaments.



CHAPITRE II

CHOLÉRA

En acceptant cette théorie, on se trouve en mesure d'expliquer des phénomènes qui, autrefois, étaient inexplicables.

Pourquoi une épidémie de choléra, par exemple, a-t-elle plus de durée quand elle est moins intense?

Pourquoi sa durée est-elle plus courte lorsque l'intensité est plus grande?

C'est que plus elle est intense et plus il y a de microbes, la vie de ces microbes est d'autant plus active, et par conséquent il doit y avoir plus de leucomaïnes qui agissent mortellement sur ces mêmes microbes.

Si au contraire l'épidémie est légère, c'est que le nombre des microbes est moindre, et qu'ils peuvent plus facilement, emportés par les eaux ou par tout autres véhicules, échapper à l'action de leurs leucomaïnes.

C'est encore dans cette théorie que l'on trouve l'explication du fait qui semblait extraordinaire de voir une ville où le choléra a sévi pendant une année, être indemne

l'année suivante; tandis que, une autre ville, se trouvant sous la même influence atmosphérique et dans des conditions égales, n'ayant pas été atteinte par le fléau la première année, est contaminée la seconde.

On aurait pu croire que le danger était plus à redouter dans la première que dans la seconde, car dans la première il devait y avoir de nombreux germes, tandis que dans la seconde il n'y en avait pas.

Seulement, en admettant que le poison qui doit tuer le microbe est produit par le microbe lui-même, on peut expliquer ceci.

La fausseté de l'idée de l'atténuation des microbes éclate également dans tous ces faits.

On serait porté à croire que l'épidemie diminuant dans une ville, le microbe qui l'a importée est atténué, et que par conséquent l'épidémie causée dans une autre ville par ce même microbe devait être très bénigne. On a pourtant constaté des faits très nombreux qui sont tout à fait en désaccord avec cette opinion.

D'après la théorie exposée ci-dessus, le microbe du choléra doit nécessairement disparaître, plus ou moins tard, de l'Europe.

Pourquoi donc le choléra est-il endémique en Asie? C'est qu'en Orient la putréfaction des cadavres dans le delta du Gange engendre le micro-organisme du choléra qu'aucune putréfaction ne produit en Europe (1).

(1) Le bacille-virgule ainsi que tout autre organisme doit suivre les lois de la végétation, de même que les grandes plantes : il doit se reproduire

Ce sont ces contingents de putréfaction qui causent l'état endémique du choléra en Asie (1).

Le même fait existe en Europe pour le typhus. Celui-ci est produit par la putréfaction des matières animales dans les eaux d'égout, etc.; et c'est ce qui donne toujours un contingent nouveau de microbes produisant cette maladie. C'est pourquoi, en Europe, le typhus a le double caractère endémique et épidémique, comme il arrive en Asie avec le choléra.

en donnant naissance à ses similaires et il ne peut pas naître d'un végétal appartenant à une autre espèce, et encore moins il ne peut pas être le produit de rien. Et comme les bacilles-virgules sont des micro-organismes qui ne se reproduisent pas dans toutes les contrées, il faut en déduire que la maladie dont ils sont la cause vient, précisément, de l'endroit même où ils ont leur naissance. Nous ne pouvons pas admettre la supposition que des personnes sérieuses avaient pourtant faite, que le choléra était né spontanément dans le delta du Nil ou dans les Indes anglaises. Nous ne pouvons pas accepter non plus que le choléra eût pu se présenter en Europe, avant l'importation du bacille-virgule. (Koch. *Conseil impérial de Berlin,* séance du 26 juillet 1884.)

Il existe dans les contrées méridionales de l'Inde, dans le sud du Bengale, une large surface de terrains d'alluvion, baignés par les nombreux deltas du Gange.

Dans ces marécages, où sont accumulés depuis des siècles des détritus organiques en quantités incommensurables et qu'une température toujours élevée maintient en fermentation incessante, une faune et une flore toute spéciale ont dû se développer. Parmi les êtres qui sont propres à cette région, il faut ranger le microbe en virgule. Comme partout, les circonstances de milieu ont créé des espèces strictement indigènes, le schirzomycète du choléra ne trouve nulle part ailleurs les conditions nécessaires pour se perpétuer. (Van Ermengen.)

Le choléra contagieux ne se développe jamais spontanément en Europe, il nous est toujours apporté de l'étranger. Jusqu'à aujourd'hui il nous est arrivé de l'Hindoustan. (Van Ermengen.)

(1) Les régions du Sud-Bengale sont fréquemment inondées, la population y vit entassée, dans la plus grande malpropreté, et on y voit des eaux stagnantes qui servent aux usages les plus antihygiéniques. Aussi, le choléra y existe-t-il à l'état endémique. (Van Ermengen.)

CHAPITRE III

LOI D'ACCOUTUMANCE AUX POISONS (1)

On s'explique aussi par cette théorie l'immunité que l'on peut obtenir pour arriver à prendre un poison en s'habituant à son usage, et, en augmentant progressivement la quantité jusqu'à la dose mortelle.

Il importe, pour ceci, de distinguer les poisons dont la cause serait un microbe, et ceux chez lesquels on ne saurait admettre l'existence d'aucun microbe.

(1) *Poison :* Nom générique de toutes les substances qui, introduites dans l'économie animale, soit par l'absorption cutanée, soit par la respiration, soit par les voies digestives, agissent d'une manière assez nuisible, sur le tissu des organes, pour compromettre la vie ou déterminer très promptement la mort. (E. LITTRÉ.)

A cause du sens très large donné au mot poison par M. Littré, on peut observer que si tout empoisonnement par les microbes n'est pas ce qu'on appelle une maladie infectieuse, il n'en est pas moins vrai que toute maladie infectieuse se trouve comprise dans les empoisonnements qui sont causés par l'introduction dans l'organisme de microbes pathogènes. En raison de ceci, le chapitre ci-dessus, qui s'occupe de la loi d'accoutumance aux poisons qui contiennent des microbes, explique comment, pendant une épidémie, des individus peuvent rester indemnes, sans avoir pourtant contracté la maladie ni avoir été vaccinés. L'absence de cette sorte de vaccination naturelle par l'accoutumance explique pourquoi une épidémie est

Dans le premier cas, c'est-à-dire quand le poison est une substance renfermant des microbes qui, en s'introduisant dans l'organisme, vivraient en troublant ses fonctions, voici ce qui se passerait (1) :

On sait qu'il faut commencer par donner, à la personne devant s'habituer au poison, une très petite quantité que l'expérience a prouvé être inoffensive pour celui qui l'absorbe.

Supposons donc que cette quantité renferme 5 microbes; ces microbes introduits dans l'organisme vivront et mourront en laissant 5 leucomaïnes.

Le lendemain on introduira, par exemple, une quantité de poison renfermant 8 microbes, quantité que l'on sait à l'avance ne pouvoir, non plus, troubler l'économie.

De ces 8 microbes, 5 seront probablement tués par les 5 leucomaïnes qui se trouvent déjà dans l'organisme; les 3 restant vivront et laisseront 3 leucomaïnes : $5 + 3 = 8$ leucomaïnes.

Si, le lendemain, on introduisait une quantité de poison contenant 8 microbes, l'effet serait nul, car ceux-ci se trouveraient en présence de 8 leucomaïnes qui les tueraient.

Si la quantité de poison absorbée contenait 13 microbes, comme l'organisme contenait déjà 8 leucomaïnes, l'effet produit n'aurait pour cause que 5 microbes, et serait donc pareil au premier cas, dans lequel, on le sait, il ne produit pas de troubles importants (2).

plus à redouter par les personnes qui entrent dans une ville contaminée, venant d'une contrée saine. (L'AUTEUR.)

(1) Il est très possible que les propriétés toxiques de certains aliments qui ont éprouvé de la putréfaction ou quelque fermentation d'un genre inconnu, soient dues à quelque virus produit par un micro-organisme. Empoisonnements par le saucisson, le poisson gâté, etc., etc. (Dr E. KLEIN, *Microbes et maladies*, p. 246.)

(2) Si nous faisons usage de chiffres, c'est pour rendre notre idée plus

Voici ce qui se passe, lorsque par l'habitude on arrive à pouvoir absorber une grande quantité de poison sans en ressentir les effets. Les conditions ne sont plus les mêmes pour le sujet qui prend une forte dose de poison qui le tue, et pour un autre qui, prenant la même quantité, est indemne.

Chez le premier, l'antidote n'existait pas dans l'organisme ; chez le second, au contraire, l'antidote a été élaboré à l'avance.

Pour les poisons dont l'action ne peut pas être attribuée à des micro-organismes, l'explication est aussi très simple.

Afin que le lecteur se trouve mieux en mesure d'accepter mon interprétation, je transcris ici l'intéressante et belle expérience de M. Raulin.

M. Raulin a fait des cultures d'une espèce végétale, l'*aspergillus niger*, et étudié les différentes récoltes qu'elle produit, selon la nourriture qu'on lui donne et les substances qu'elle redoute le plus.

L'aspergillus niger appartient au groupe des mucédinées, dont les types les plus connus sont les moisissures vulgaires et qui sont composées d'un système radiculaire, nommé *mycelium,* vivant dans les profondeurs du milieu

saisissable. Si le microbe se reproduit il y aura toujours une même relation entre le nombre des semences et celui de la récolte. Si on sème 10 grains de blé, la récolte sera, par exemple, de 100, mais, si on en sème 5 seulement, la récolte sera de moitié.

La proportion des quantités étant toujours la même, notre interprétation reste admissible sous ce rapport. (*Note de l'Auteur.*)

nutritif, et d'organes de fructification formés en général d'une colonnette s'élevant dans l'air, et portant les fruits ou spores.

Les spores, ensemencés en terrain favorable, donnent bientôt des tubes *mycéliens rameux*, dont l'enchevêtrement forme une couche blanche et épaisse.

Cet aspergillus pousse très facilement sur le pain mouillé de vinaigre, sur le jus ou les tranches de citron, en général sur les fruits et les liqueurs acides.

M. Raulin a réussi à constituer un milieu favorable au développement de l'aspergillus ce qui lui a permis de faire des expériences très intéressantes.

Le liquide que l'on désigne sous le nom de liquide Raulin est ainsi composé :

Eau	1 500gr.
Sucre candi	70
Acide tartrique	4
Nitrate d'ammoniaque	4
Phosphate d'ammoniaque	0,6
Carbonate de potasse	0,6
Carbonate de magnésie	0,4
Sulfate d'ammoniaque	0,25
Sulfate de zinc	0,07
Sulfate de fer	0,07
Silicate de potasse	0,07

A ces éléments, il faut ajouter l'oxygène de l'air dont la plante consomme de très grandes quantités. Elle a aussi besoin d'une température voisine de 35° d'un air humide et convenablement renouvelé.

« Lorsque toutes ces conditions sont réunies, si on sème à la surface du liquide des spores du végétal, on voit, au bout de 24 heures, une membrane blanchâtre et con-

tinue recouvrir le liquide. C'est le mycélium de la plante. La fructification commence le jour suivant. Au bout de trois jours, le cycle de végétation est complet...

« Comme il y a intérêt à obtenir le poids de récolte maximum pour une dépense déterminée de sucre, nous allons employer ces résidus à l'édification de tissus nouveaux. Pour cela, on enlève la plante, on sème de nouveau des spores sur le liquide restant, et trois jours après on obtient une nouvelle récolte un peu plus faible que la première.

« L'ensemble des deux récoltes équivaut à 25 grammes de plante, pesée à l'état sec, et le liquide nutritif est alors complètement épuisé.

« Avec ces éléments de succès, attaquons-nous au problème posé en commençant, cherchons, par exemple, par quel chiffre se mesure l'utilité de la potasse dans le liquide nourricier. Faisons vivre pour cela la plante dans deux cuvettes pareilles, renfermant, l'une du liquide Raulin complet, l'autre, ce liquide sans potasse. Dans le premier cas, il se produira, comme à l'ordinaire, à un gramme près, 25 grammes de plante. Dans l'autre nous en trouverons seulement 1 gramme. La récolte tombe donc au $\frac{1}{25}$ de ce qu'elle était. Elle tombe de même au $\frac{1}{200}$ quand on suprime l'acide phosphorique, au $\frac{1}{150}$ quand on supprime l'ammoniaque..... La suppression du zinc réduit la récolte au $\frac{1}{10}$ de ce qu'elle est dans le liquide normal, en d'autres termes, la ramène de 25 grammes à $2^{gr},5$. Se serait-on attendu à trouver dans le zinc un élément physiologique de cette importance? Et la quantité de sulfate de zinc employée est de 7 centigrammes, renfermant seulement 32 milligrammes de zinc. L'action de cette faible

quantité de métal suffit à produire une plus-value de 22^{gr},5 dans la récolte, c'est-à-dire qu'elle permet la formation d'un poids de plante 700 fois supérieur au sien.

« Cela n'est-il pas singulier?

« Cela ne le devient-il pas encore davantage, quand on songe que la plante, si sensible à l'action du zinc, est obligée de le puiser dans un liquide où il est dilué à la dose homœopathique du $\frac{1}{50,000}$.....

« Nous venons de voir combien l'aspergillus est sensible à l'action des éléments dont il réclame la présence, nous allons le trouver plus sensible encore vis-à-vis de ceux qu'il redoute. Ajoute-t-on au liquide nourricier $\frac{1}{1,600,000}$ (un seize cent millième) de nitrate d'argent, la végétation s'arrête brusquement. Elle ne peut même pas commencer dans un vase d'argent, bien que la chimie soit presque impuissante à montrer qu'une portion quelconque de la matière du vase se dissout dans le liquide. Mais la plante, plus sensible que les réactifs, pourtant si sensibles de sel d'argent, accuse, en refusant de pousser, la présence du corps vénéneux. Elle accuse de même $\frac{1}{500,000}$ de sublimé corrosif, $\frac{1}{8,000}$ de bi-chlorure de platine, $\frac{1}{240}$ de sulfate de cuivre.

« Un dernier fait expérimental nous reste à signaler. La plante ne contenant pas de matière verte, on peut être surpris de voir le fer au nombre de ses éléments nutritifs. La suppression de ce métal produit même des résultats du même ordre de grandeur que la suppression du zinc. L'introduction de 1 gramme de fer dans le milieu nutritif amène une augmentation de plus de 800 grammes dans la récolte.

« Malgré cette ressemblance, le rôle du zinc et celui du

fer sont tout à fait différents. Le zinc entre dans la plante comme élément constitutif de ses tissus. Le fer ne paraît utile que parce qu'il détruit ou annihile, au fur et à mesure de sa production, un poison sécrété par la plante. En s'accumulant dans le liquide, ce poison finirait par la tuer; c'est une de ces excrétions que tous les êtres vivants produisent et dont ils doivent à tout prix se débarrasser. Le fer rend à l'aspergillus ce service. Le zinc est un aliment physiologique; il est, lui, un contre-poison physiologique (1). »

Nous avons vu l'action que des substances minérales peuvent exercer sur la végétation de l'aspergillus niger. Maintenant, il faut, pour arriver à notre but, c'est-à-dire à l'explication de la loi d'accoutumance aux poisons qui ne sont pas des microbes, accepter l'hypothèse de l'existence dans l'organisme de germes ou de microbes (2).

(1) E. Duclaux, *Le Microbe et la maladie*, chap. IV.

(2) Voici quelques-unes des conclusions qui terminent un mémoire présenté par M. Béchamp à l'Académie de médecine le 20 avril 1886 :

« 1° L'intérieur des corps vivants n'est point quelque chose de passif, plus ou moins comparable à un vase rempli de matériaux fermentescibles ; et l n'y a pas, primitivement, de germes morbifiques dans l'air, dans l'eau, dans la terre.

« 2° L'organisme vivant l'est, dans toutes ses parties, non grâce à des qualités occultes... mais bien en tant que formé par des éléments anatomiques vivants *per se*... qui sont les microzymas.

« 3° L'organisme ne contient pas de germes de microbes atténués latents ou manifestés qui lui seraient étrangers... Mais les microzymas de ces différentes régions et organes deviennent, dans certains cas, ce que l'on appelle improprement du nom de microbes.

« 4° Le corps vivant n'est pas réfractaire à l'introduction de micro-organismes du dehors, etc. » (Béchamp, *Bulletin de l'Académie de médecine.* Séance du 20 avril 1886, p. 577.)

On pourrait expliquer la coexistence du bacille-virgule et du processus cholérique, en supposant que l'affection cholérique modifie tellement les conditions vitales de l'intestin, qu'une des nombreuses espèces de bactéries, qui se rencontrent à l'état normal dans l'intestin, se transforme en bacille-virgule, etc. (*Recherches sur le microbe du choléra asiastique*, par le docteur E. Van Ermengen.)

Cette hypothèse peut être admise sans difficulté, puisque la plupart des micrologues ont constaté l'existence de germes ou de microbes dans l'organisme animal.

L'explication, dès ce moment, devient pareille à celle du premier cas : le poison introduit dans l'organisme agirait en déterminant la naissance des germes ou bien en augmentant la récolte des microbes dont nous avons admis la présence (1).

Une petite quantité de poison agirait sur un petit nombre de microbes et l'effet toxique serait dû à l'action de ces microbes comme dans le premier cas. Ces microbes laisseraient leurs leucomaïnes : une quantité plus grande de poison développerait une quantité plus grande de microbes, et ceux-ci tant par leurs propres leucomaïnes que par celles de leurs précédents, finiraient par mourir en laissant aussi leurs leueomaïnes.

La somme des leucomaïnes des deux premières doses servirait à détruire, en partie ou en totalité, l'action toxique de la troisième dose, et ainsi de suite.

Au moyen de l'expérience de M. Raulin, nous pouvons aussi expliquer le phénomène de l'accoutumance aux poisons. Supposons l'existence de germes de l'aspergillus dans l'organisme animal, et introduisons comme poison le liquide Raulin, privé de fer, à cause de l'action que

(1) Une expérience faite par Koch, en cherchant le bacille-virgule du choléra, semble venir à l'appui du développement des microbes dus à la présence des poisons, et qui nous a servi pour expliquer l'action de ces derniers.

« Il y a plus encore : comme je connaissais les symptômes toujours complexes d'un empoisonnement par l'arsenic, j'intoxiquais des animaux avec cette substance, et après leur mort j'en fis l'autopsie. Je découvris de grandes quantités de bactéries, mais pas de bacilles-virgules. » (Dr Koch. *Séance du Conseil impérial de Berlin*, 26 juillet 1884.)

celui-ci exerce sur les leucomaïnes dont nous cherchons la présence.

Ceci fait, admettons que la récolte type de l'aspergillus privé de fer soit dans une quantité de liquide égale à celle dont nous avons parlé plus haut (2gr.,50).

Supposons encore que le nombre des germes soit illimité dans l'organisme et, par conséquent, que la récolte soit de même limitée par la quantité de liquide nourricier comme il arrive dans l'expérience de M. Raulin; et que l'aspergillus élabore un poids de substance de leucomaïnes égal à celui de la récolte de la plante.

Si, ces prémisses acceptées, nous introduisons dans l'organisme, où nous avons supposé l'existence de germes de l'aspergillus, la moitié de la quantité qui a servi de type à M. Raulin; nous avons une récolte moitié moindre, soit :

PREMIÈRE DOSE

Liquide nourricier. . . .	789,99	Récolte d'aspergillus. .	1,25
Récolte de leucomaïnes. .	1,25		

Puisque 789,99 de liquide donnent une récolte maximum de 1,25 d'aspergillus et de 1,25 de leucomaïnes, et que cette récolte obtenue, le liquide reste stérile, admettons que 1,25 de leucomaïnes stérilisent 789,99 de liquide.

Cette hypothèse étant acceptée, voyons ce qui se passe pour la seconde dose.

SECONDE DOSE

Introduisons comme seconde dose 1,579,990. Comme

nous avons 1,25 de leucomaïnes et que nous venons de dire que ces 1,25 stérilisent 789,99 de liquide, il faut diminuer de la quantité de liquide que nous donnons, celle qui sera stérilisée aussitôt en présence des leucomaïnes.

Liquide nourricier. .	1.579,990	Récolte aspergillus. .	1,25
— stérilisé. . .	789,995	— leucomaïnes..	1,25
	789,995		

Récolte des leucomaines.

De la première dose.	1,25
De la deuxième dose.	1,25
	2,50

TROISIÈME DOSE

Introduisons maintenant 2,369,985 de liquide. Comme nous avons dans l'organisme 2,50 de leucomaïnes, celles-ci stériliseront 1,579,990 au moment de leur introduction.

Liquide nourricier. .	2.369,985	Récolte aspergillus. .	1,25
— stérilisé. . .	1.579,990	Récolte leucomaïnes..	1,25
	789,995		

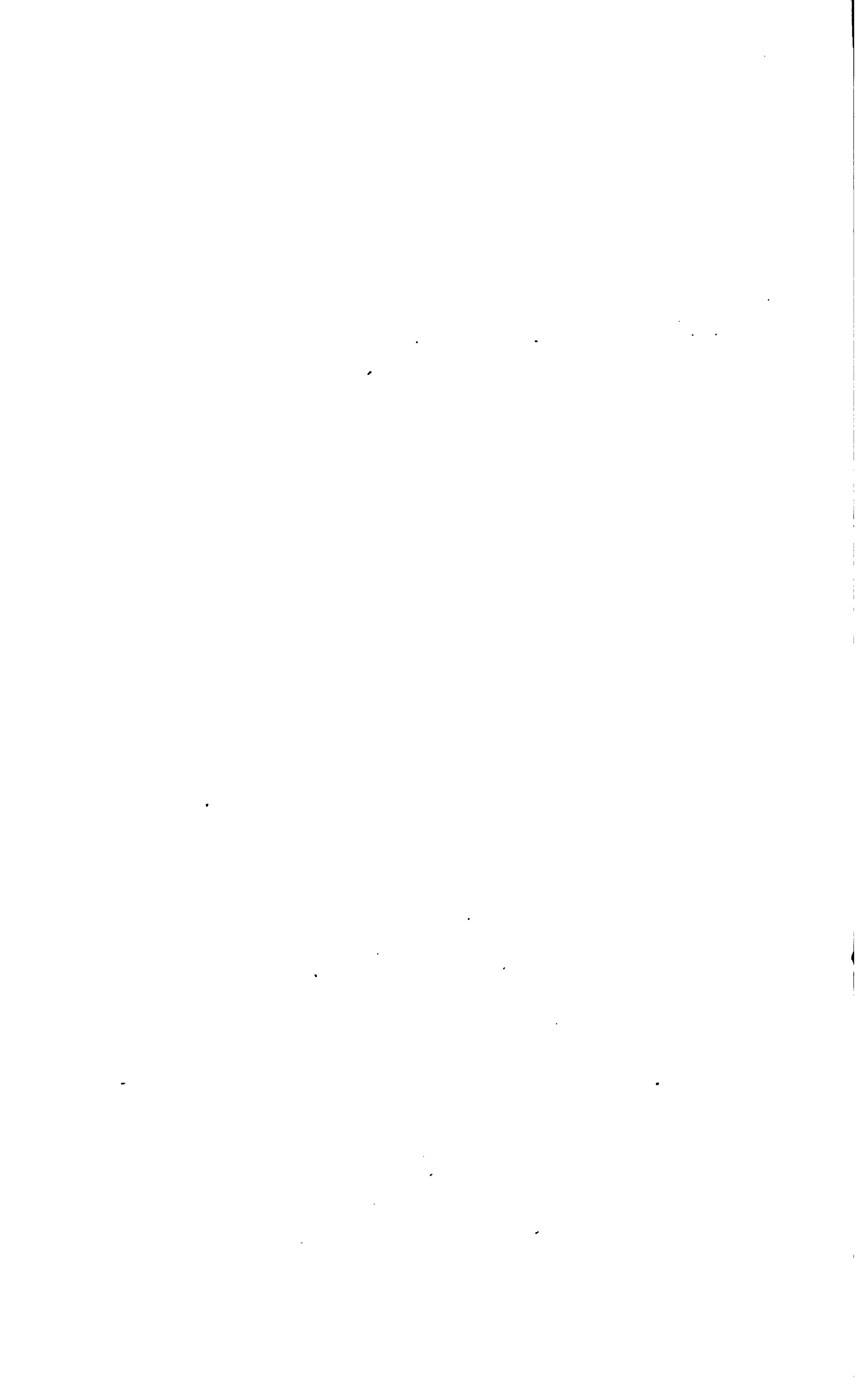
Récolte des leucomaines.

De la première dose.	1,25
De la deuxième dose.	1,25
De la troisième dose.	1,25
	3,75

De ces calculs il résulte que dans les deuxième et troisième doses, la récolte des aspergillus a été égale à celle qui a été produite par la première dose, alors même que

les quantités de liquide nourricier eussent été double et triple que celles de la première.

Voilà comment on peut, d'après notre théorie, expliquer la nécessité de l'augmentation des doses de poison, pour en soutenir l'action toxique ou thérapeutique.



CHAPITRE IV

EXPLICATION PAR DIVERS AUTEURS DE DIFFÉRENTS AUTRES PHÉNOMÈNES

Parmi les nombreux critiques et hommes de science qui, lors de sa première édition, s'occupèrent de ce livre dans les journaux, les revues et les académies, il y en eut quelques-uns qui ne se bornèrent pas à donner un léger aperçu de notre travail ; mais, pénétrés de l'excellence de la théorie qui en était l'objet, ils virent que par ce moyen on expliquait facilement quelques phénomènes, demeurés jusqu'alors sans explication plausible.

Le travail de ces hommes de science est en réalité la continuation de celui que nous commençâmes dans cette partie de notre ouvrage pour arriver à la confirmation de notre théorie.

Aussi nous semble-t-il très utile de joindre à ce chapitre les extraits des différents travaux scientifiques dont nous parlons, et qui viennent augmenter la somme des phénomènes que nous avons nous-mêmes expliqués.

Chancrelle. — L'importante revue *Lyon médical*, or-

gane officiel de la société de médecine et de la société des sciences médicales, publia, le 31 octobre 1886, un article consacré à l'examen de notre théorie, signé P. D.

Ces initiales et le style élégant de l'article révèlent le nom d'un homme de science très connu, auteur de divers ouvrages qui lui ont acquis une très grande réputation de savant médecin et d'écrivain éminent.

Dans cet article, consacré à la terrible plaie connue sous le nom de *chancrelle* son auteur s'exprime en ces termes :

Il existe dans notre domaine spécial une petite maladie dont l'évolution, dont la terminaison surtout était un défi resté ouvert à la sagacité des médecins. La *chancrelle* (chancre simple) est un ulcère éminemment contagieux qui s'agrandit par le fait de l'incessante inoculation spontanée de sa circonférence. Bon; mais pourquoi ce travail s'arrête-t-il ? Tandis que le pus de cet ulcère reste contagieux pour toute autre région, pourquoi vient-il un jour où il cesse de contagionner son voisinage ?...

A cette question sérieuse et pressante, on répondait folâtrement : « C'est en vertu d'une cause aussi mystérieuse, mais aussi réelle que celle dont Dieu disposait lorsqu'il dit à la mer : *Non procedes amplicis !* » Eh bien ! sans remonter aussi haut, mais sans pour cela renoncer aux enseignements de l'histoire, nous pourrions dire aujourd'hui que l'ulcère se circonscrit grâce à un procédé analogue à celui que le patriotisme inspira aux Russes, à Moscou, c'est-à-dire en faisant autour du vainqueur un cercle inhabitable !

Plaques de Babes. — Les jeunes et savants docteurs Carreras (1), connus par leurs travaux sur la microbiologie, s'occupant de notre théorie dans un article qu'ils envoyèrent de Davos-Platz (Suisse) à la *Revue des Sciences médicales de Barcelone* et qui parut dans la livraison du

(1) L'un d'eux, Louis, vient de mourir. Sa perte a été justement sentie non seulement par ses amis, mais encore par tous les véritables amis de la science à laquelle il se consacrait avec un talent réel et un grand succès.

10 février 1887, écrivaient les lignes suivantes comme explication au phénomène observé par Babes.

Nous voyons, même dans les microbes pathogènes, des faits analogues. A cet effet, et à l'exemple de Babes, dans un petit récipient en verre pouvant se fermer hermétiquement au moyen d'une plaque, on jette une couche d'agar-agar ou de gélatine que l'on rend suffisamment stérile.

On décrit aussitôt avec un fil de platine, imprégné d'une culture de microbes du charbon ou du choléra, etc., une grande circonférence, qu'on laisse se développer en la plaçant dans l'étuve.

Une ou deux semaines ou un mois après, lorsque la circonférence s'est bien développée, on décrit des arcs parallèles à cette même circonférence, avec le fil de platine imprégné de cultures du même microbe ou de microbes différents, et l'on observe que, presque toujours, les microbes du premier cercle rendent difficile, si elles ne l'empêchent pas entièrement, la germination des microbes de même classe postérieurement semés.

Ainsi, en décrivant la grande circonférence avec le bacille du choléra, si, au bout de huit jours, on décrit avec le même bacille des stries parallèles, celles-ci se développent difficilement; mais si elles sont pratiquées après quinze jours, leur développement est à peine sensible. — Un phénomène identique s'observe dans le bacille du charbon, le microbe du pus bleu, le *staphylococcus aureus*, et beaucoup d'autres, avec cette particularité que certains chromogènes perdent leur couleur. Ainsi, en semant le *staphylococcus aureus*, et, six jours après, pratiquant avec le même microbe des stries parallèles, celles-ci se développent très peu et sont presque incolores. — Cet antagonisme semble, à première vue, pouvoir être expliqué par l'épuisement du terrain. Mais si l'on tient compte que le microbe qui forme le premier cercle envahit peu à peu toute la gélatine, et que dès lors il trouve encore des éléments suffisants pour sa nutrition, on ne peut pas expliquer par l'insuffisance de ces mêmes éléments le défaut de développement des stries immédiates au grand cercle. — L'explication la plus probable de ce phénomène est la suivante: les microbes de la première circonférence engendrent des leucomaïnes qui s'étendent par la périphérie, et comme exemple curieux de cette diffusion, nous nous souvenons d'avoir observé dans un

tube de gélatine un peu trouble la formation de deux petites colonies de microbes; autour d'elles et dans une grande étendue la gélatine prit une parfaite transparence due à la diffusion des leucomaïnes. Eh bien! en pratiquant les deuxièmes stries, les microbes contenus dans ces dernières ne se développent pas ou le font avec difficulté, parce qu'elles se trouvent avoir un excès de leucomaïnes toxiques, car outre celles qu'ils produisent, elles reçoivent encore celles qui s'étendent de la grande circonférence.

Loi d'Abraham Colles et autres phénomènes. — Lorsque furent inaugurés en 1888 les sessions de l'Athénée scolaire de médecine de Barcelone, le Dr D. Felipe Proubasta, président de ce cercle, prononça un discours plein de science et d'érudition sur les théories de l'immunité. Comme il traite de la théorie de l'immunité par les leucomaïnes, nous en donnons l'extrait suivant.

« L'explication donnée dans le *Lyon médical* pour le chancre mou peut s'appliquer à tout processus infectieux local toutes les fois que le courant lymphatique n'entraîne pas le micro-organisme sur de nouveaux terrains, qui, encore vierges de ses atteintes, pourront servir de nouveau théâtre à ses ravages. Pour vous faire bien comprendre ce que j'avance, il suffira de vous citer un fait dont personne, jusqu'à présent, n'a pu donner l'explication, et qui se comprend parfaitement avec la théorie de l'immunité par les leucomaïnes. Vous savez tous que, de temps immémorial, on s'était figuré que le mouvement était pour les arthrites fongueuses le pire des poisons, et cela est si vrai que les cliniciens se sont empressés de combattre le processus par le moyen de bandages fixes, persuadés que si l'on pouvait de la sorte obtenir l'ankylose, la partie malade et l'individu même pouvaient dans le plus grand nombre de cas être considérés comme sauvés. En un mot, dans le credo de la pathologie chirurgicale, l'on tient pour vérité incontestable que le repos est la meilleure thériaque pour la tumeur blanche à ses débuts. Eh bien! voyez de quelle manière si simple l'on explique la guérison de la tumeur blanche dans ces circonstances et par le moyen de cette théorie.

« Supposez que les bacilles de Koch se soient établis dans une ar-

ticulation ; il se produira des leucomaïnes, et ces bacilles finiraient par périr tous, tués par ces produits de leur nutrition, comme périrent les habitants de Sodome, anéantis par le feu qu'avaient allumé leurs péchés, à moins que la famille d'un Loth microscopique, échappant par le courant lymphatique à la fureur du flavus, n'aille porter le mal dans un autre endroit plus ou moins éloigné. Mais le courant lymphatique, toujours lent, le devient davantage dans les épiphyses des os où se forment les nodules tuberculeux, qui sont la continuation du processus initié peut-être dans un exsudat synovial : c'est que la nature compta sur l'aide puissante que prêteraient au cours de la lymphe les mouvements articulaires. Supprimez-les, et le courant lymphatique dans cet endroit sera presque nul. Agissez de même sur une articulation tuberculeuse du processus limité, et les bacilles, condamnés au repos et à la permanence sur un point, mourront dans ce milieu empoisonné par leurs leucomaïnes.

« Je pourrais vous citer beaucoup d'autres exemples qui reçoivent une explication analogue : le furoncle, l'érysipèle et d'autres processus locaux pourraient faire l'objet de semblables considérations. Mais je ne veux pas garder le silence sur un fait qui vient confirmer cette théorie, car, par elle, il s'explique d'une manière plausible : fait obscur quant à la conception de sa genèse, considéré par beaucoup comme une monstruosité scientifique, admis néanmoins par tout le monde au point d'avoir été érigé en loi, et qui se rapporte à un phénomène pouvant se produire pendant la grossesse dans la mère et dans le fœtus, par suite de l'état syphilitique d'un individu qui cohabiterait avec elle.

« Supposez un homme syphilitique ayant des rapports avec une femme saine et enceinte. Il peut arriver deux choses : ou la mère et le fœtus sont contaminés, ou l'un d'eux seulement. Arrêtons-nous au second cas qui peut se présenter sous deux aspects : ou l'enfant est le syphilisé, ou c'est la mère.

« Si c'est l'enfant, la mère jouit de l'immunité et peut donner impunément le sein à l'être qu'elle portait dans ses entrailles, alors même qu'il ait dans la bouche des ulcères ou des plaques muqueuses. Ce fait, si extraordinaire en apparence, fut érigé en loi par Abraham Colles, en 1844 ; il fut dès lors accepté par tout le monde malgré les objections qui lui furent opposées dans les premiers temps et les exceptions que Amilcare Ricordi, dans son ouvrage, *Sifilide da allatamento*, prétendait trouver.

« Personne jusqu'à présent n'a pu découvrir la raison du pourquoi de la loi de Colles, et Robin devait l'avoir bien en vue lorsque, parlant de ce qui se produisait chez la mère et dans le fœtus en présence d'un état infectieux, il disait qu'il n'était point possible d'expliquer les phénomènes qui se présentaient.

« La théorie de l'immunité de M. Güell jette tant de lumière sur cette question que, d'après moi, le problème est résolu.

« En effet, vous le savez tous, pour que le fait se produise, il faut qu'il existe une certaine indépendance entre le fœtus et la mère dans leurs relations placentaires, indépendance qui doit motiver l'impuissance du bacille syphilitique à franchir la barrière placentaire ; mais si l'agent de la syphilis ne peut entrer dans le courant circulatoire de la mère, on conçoit aisément que ses leucomaînes le puissent, et viennent procurer à la mère le privilège de l'immunité dont j'ai parlé, car leur diffusibilité s'y prête admirablement.

« Je trouve une explication semblable dans la loi de Profeta, c'est-à-dire dans ce fait qu'un enfant, né d'une mère syphilitique sans avoir été contaminé pendant sa vie intra-utérine, jouit de l'immunité contre cette infection.

« Je laisse à la rectitude de votre jugement l'appréciation de la révolution que produirait dans le domaine thérapeutique l'adoption de cette théorie, si, ce que je ne crois pas, des faits nouveaux ne venant pas la détruire ou la modifier, elle était acceptée sans réserve. Le principe homéopathique deviendrait la base de médication dans les maladies infectieuses. Dès lors le médecin n'hésiterait plus à introduire dans l'organisme humain les leucomaînes avant que, saturées uniquement de microbes, elles ne provoquassent la crise ; car, pour résister à l'empoisonnement par les leucomaînes, l'organisme se trouve dans de meilleures conditions au début d'une infection que plus tard, lorsque la fièvre a considérablement diminué les forces radicales organiques; et même les vaccinations pourraient être faites avec des substances ne contenant pas le germe, telles que les leucomaînes, ou toute autre substance qui, ayant une constitution atomique analogue, jouit de propriétés semblables.

« Et ne croyez pas, messieurs, que ce soit là une indication résultant d'une conception plus ou moins théorique. Il y a deux données qui viennent à l'appui de cette manière de voir, et que je ne veux pas laisser de côté avant de passer en revue les autres théories qui ont été émises sur l'immunité.

« Première donnée. — Comme vous le savez tous, il est admis aujourd'hui que le remède le plus sûr contre toute infection serait de trouver un vaccin dont la période d'incubation, étant beaucoup plus rapide que la maladie, donnerait à l'organisme le privilège de l'immunité, avant que la maladie ne se manifestât. Malheureusement, il n'en est ainsi que dans bien peu de cas, dans la rage, par exemple. Dans la petite vérole cela est seulement possible lorsque l'on prend la maladie à ses débuts, en pratiquant la vaccination par la méthode ordinaire, conformément aux conseils de l'Américain Driai. Mais si l'on arrive trop tard, il reste encore une ressource : pratiquer la vaccination par la méthode intensive, c'est-à-dire au lieu de trois piqûres à chaque bras et en une seule fois, en pratiquer moins, pour répéter l'opération pendant deux ou trois jours ou même davantage : de toute autre manière les deux maladies se développent complètement séparées l'une de l'autre.

« Voici donc l'explication que je donne de cette méthode en me fondant sur la théorie dont il est question.

« Supposez un homme vacciné en état de santé ; la vaccine aura créé la quantité l de leucomaïnes, quantité suffisante pour faire obstacle à l'introduction des I microbes varioleux. Si la maladie est déjà avancée, les I microbes qui ont pénétré se sont accrus dans une proportion qui peut être représentée par mI : si dans ces circonstances on pratique la vaccination suivant la méthode ordinaire, il se formera tout au plus une quantité $\frac{l}{2}$ de leucomaïnes, et encore faudra-t-il, pour atteindre ce chiffre, qu'il s'écoule plusieurs jours : les leucomaïnes $\frac{l}{2}$ seront impuissantes pour empêcher l'infection des microbes varioleux mI, à moins qu'on n'ait pris la maladie tout à fait à ses débuts. Mais si, en se conformant à la méthode intensive, on introduit en cinq ou six fois une quantité beaucoup plus considérable de micro-organismes du vaccin, bien que le temps nécessaire pour la manifestation de la maladie produite par la vaccine ne se soit pas encore écoulé, il se sera créé dans le tissu cellulaire une quantité $m'l$ de leucomaïnes suffisantes pour restreindre les effets de mI microbes pathogènes de nature varioleuse. En un mot, ce qui produit l'effet, ce n'est point la circonstance que le malade a souffert la maladie de la vaccine, puisque celle-ci n'a pas eu le temps de se développer, mais les leucomaïnes $m'l$ produites par les micro-organismes introduits par la lancette dans le tissu cellulaire.

« Autre donnée. — Dans une note présentée par M. Brown-Séquard

à l'Académie de médecine, M. Payraud assure que l'injection de l'essence de la tanaisie dans le tissu cellulaire des animaux susceptibles de contracter le charbon, produit en eux des symptômes analogues à ceux de la rage et leur procure l'immunité pour cette maladie. D'après ce praticien, et je le crois comme lui, ce résultat est dû à ce que ladite substance, ayant une constitution atomique analogue à celle des leucomaïnes produites par le virus rabique, sa présence dans l'organisme détermine l'immunité. »

OBSERVATION FINALE

L'état actuel de la science reste encore, selon l'opinion de quelques hommes très illustres, aussi obscur que par le passé.

Wirchow a dit dans un discours que « la découverte des microbes n'a fait que reculer la difficulté sans la résoudre; la lutte de la vie et de la mort, de l'organisme contre la maladie est devenue la bataille des cellules contre les bactéries; le terrain est plus circonscrit, mais les détails du combat nous échappent encore ».

Nous croyons, cependant, que la science a jeté beaucoup de lumière sur ces questions, dès qu'elle a présenté la grande découverte des microbes. Cette découverte doit nécessairement nous avoir approchés beaucoup de la solution, car nous avons franchi d'un seul pas tout un monde nouveau : celui des infiniment petits, et tout à la fois celui des infiniment puissants.

Aujourd'hui, dans les maladies infectieuses, nous n'assistons plus à la lutte incompréhensible de la vie et de la mort, nous assistons à la lutte de deux êtres ayant des besoins semblables.

Cette lutte se présente donc dans un terrain bien mieux connu et dans des conditions presque égales; car si les être organisés dont nous connaissons depuis longtemps l'existence, sont beaucoup plus grands, les êtres infiniment petits sont infiniment plus nombreux.

Qu'il y ait encore des points obscurs, personne n'en doute! Il y a même des contradictions parmi les expériences qui ont été faites, tout le monde le sait; mais personne ne doit s'en étonner car nous sommes au début des sciences micrologiques. Cette circonstance doit seulement nous servir pour ne pas accepter, comme irrécusables, tous les faits expérimentaux, et, surtout, ceux qui ne seront pas d'accord avec les lois générales dont nous connaissons la vérité.

En cherchant des matériaux pour appuyer et développer le travail qu'on vient de lire, j'ai rencontré bien des faits expérimentaux qui ne sont pas d'accord avec ma pensée.

Je n'ai pas reculé devant des faits pareils, car on ne doit pas abandonner une théorie parce que quelques faits expérimentaux lui sont contraires, si elle a le bonheur d'exposer nettement, et en les expliquant, d'autres expériences et un grand nombre de phénomènes naturels qui étaient restés inexpliqués.

Parmi les expériences qui sont en contradiction avec ce que je viens de dire, la plus importante a été faite par M. Pasteur en 1880, mais, dans une note que lui-même envoyait à l'Académie des sciences, le 26 oc-

tobre 1885 (1), il déclare que cette expérience doit être reprise; car il entrevoit, pour ce qui concerne les inoculations du virus rabique, une explication qui serait tout à fait d'accord avec notre théorie.

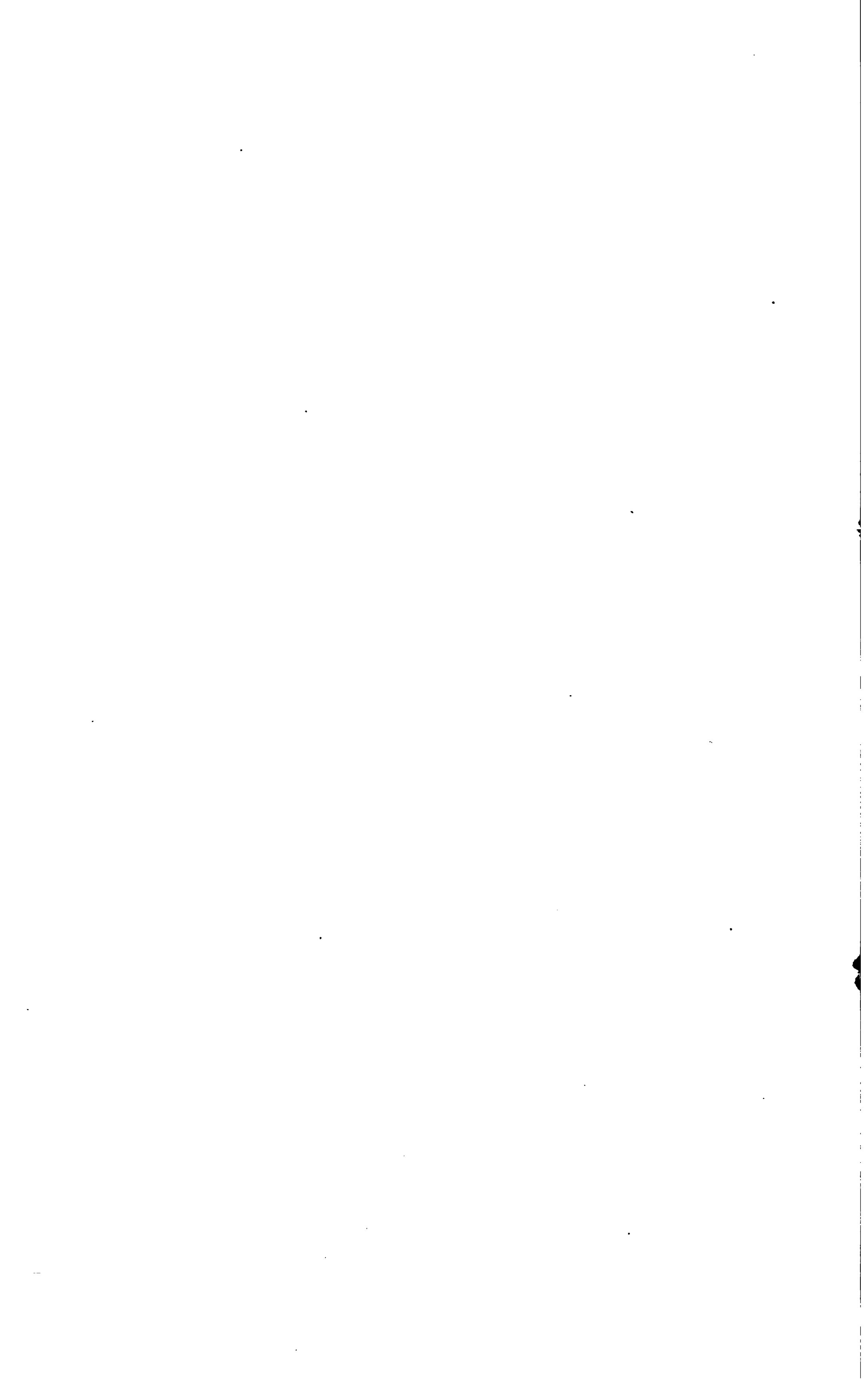
C'est dans l'espoir que cette théorie sera reconnue *vraie,* par conséquent qu'elle pourra procurer quelques bienfaits à l'humanité, que nous la livrons au public en général et aux hommes de science en particulier; et c'est à ceux-ci que nous disons, comme autrefois Chrémès, le personnage de Térence à son interlocuteur Menédème : « Prenez ce que je vous dis, ou pour un avis que je vous donne, ou pour des instructions que je vous demande (2). »

(1) « On peut donner de la nouvelle méthode une autre interprétation encore, interprétation assurément fort étrange au premier aspect, mais qui mérite toute considération, parce qu'elle est en harmonie avec certains résultats déjà connus, que nous offrent les phénomènes de la vie chez quelques êtres inférieurs, et notamment chez divers microbes pathogènes.

« Beaucoup de microbes paraissent donner naissance dans leurs cultures à des matières qui ont la propriété de nuire à leur développement. Dans l'année 1880, j'avais institué des recherches afin d'établir que le microbe du choléra des poules devait produire une sorte de poison de ce microbe.

« Je n'ai point réussi à mettre en évidence la présence d'une telle matière; mais je pense aujourd'hui que cette étude doit être reprise, et je n'y manquerai pas pour ce qui me regarde, en opérant en présence du gaz acide carbonique pur. (PASTEUR, *Comptes rendus de l'Académie des sciences,* t. XC, 1880.)

(2) TÉRENCE, *Heautontinorumenos*, acte Ier, scène 1re, v. 78.



RÉPONSE

AUX OBJECTIONS QUI ONT ÉTÉ FAITES A LA THÉORIE DE L'IMMUNITÉ PAR LES LEUCOMAINES

RÉPONSE

AUX OBJECTIONS QUI ONT ÉTÉ FAITES A LA THÉORIE DE L'IMMUNITÉ PAR LES LEUCOMAINES

Au mois d'octobre 1886, M. Zaborowski s'occupait de notre travail dans ses savantes chroniques scientifiques publiées dans *la Justice*.

A la fin de son étude, il faisait à notre théorie l'objection suivante :

« Une théorie de l'immunité, disait-il, devrait nous expliquer aussi bien l'immunité naturelle des moutons algériens contre le charbon et des nègres contre la fièvre jaune, que l'immunité acquise par des inoculations préventives. »

Avant de répondre à cette objection, nous devons faire l'observation suivante. Il n'existe pas, ou tout au moins on ne connaît pas de loi qui régisse, à elle seule, tous les phénomènes. Les lois sont multiples, et chacune d'elles en régit un seul groupe. Ce qui est appelé par M. Zaborowski immunité naturelle, appartient à un groupe tout à fait différent du phénomène que nous nous sommes

proposé d'expliquer, celui de la non-récidive des maladies infectieuses, c'est-à-dire de la vaccination.

Pour prouver cette non-récidive, il faut d'abord expliquer ce que l'on entend maintenant par immunité. Comme nous l'avons déjà dit au commencement de cet ouvrage, c'est l'immunité acquise par les maladies infectieuses qui a servi de type pour les vaccinations.

Voyons donc ce qui arrive quand, après ces maladies, survient l'immunité.

Dans les maladies infectieuses, le microbe est l'agent qui exerce son action sur l'organisme infecté, dont le rôle est purement passif.

Cet agent prolifique seulement la première fois qu'il pénètre dans l'organisme, s'y développe et se multiplie; il est au contraire, la seconde fois, inoffensif, impuissant à germer, ne donnant même plus aucun signe de vie.

Tel est le phénomène auquel on donne le nom de *immunité*.

Mais quelle est la cause de ce phénomène? Pourquoi le microbe, en pénétrant la seconde fois, meurt-il, ou tout au moins reste-t-il sans action, tandis qu'après sa première introduction il vit et se développe?

Voilà le véritable problème de l'immunité. Ainsi posé, on voit tout de suite combien il diffère de ce que M. Zaborowski appelle l'immunité naturelle.

Supposons en effet un microbe introduit dans un récipient chauffé à une température élevée, 200°, par exemple : ce microbe y mourra, c'est certain. Serait-il logique de vouloir expliquer par la même loi ce fait et le phénomène dont nous avons parlé tout à l'heure? Assurément non, car dans l'exemple proposé, le microbe meurt dès la première

fois, tandis que dans le phénomène de l'immunité, il vit d'abord parfaitement et ne meurt que la seconde fois.

Ce qu'on appelle immunité naturelle, dont jouissent certains animaux, les moutons d'Algérie, par exemple, est la condition spéciale que possèdent ces bêtes de ne point contracter la maladie dès la première fois qu'elles reçoivent le virus, et comme cette immunité est tout à fait différente de celle dont nous nous occupons, elle ne saurait servir d'argument contre notre thèse.

Quelques auteurs ont trouvé dans la durée, quelquefois si prolongée, de l'immunité, une preuve contre notre théorie. « Comment expliquer, demandent-ils, que des leucomaïnes séjournent quelquefois si longtemps dans l'organisme sans se décomposer? »

La question aurait dû, à notre avis, être posée dans les termes suivants : « Est-il impossible que des leucomaïnes restent quelquefois si longtemps dans l'organisme sans se décomposer? » Ceci n'étant pas impossible, notre théorie conserve toute sa force. Il nous suffit donc de prouver la possibilité de cette permanence.

On sait que parmi les substances qui pénètrent dans notre organisme, quelques-unes ont une action physiologique, d'autres prophylactique, et d'autres enfin pathologique, tandis que l'on ignore le rôle joué par beaucoup d'autres.

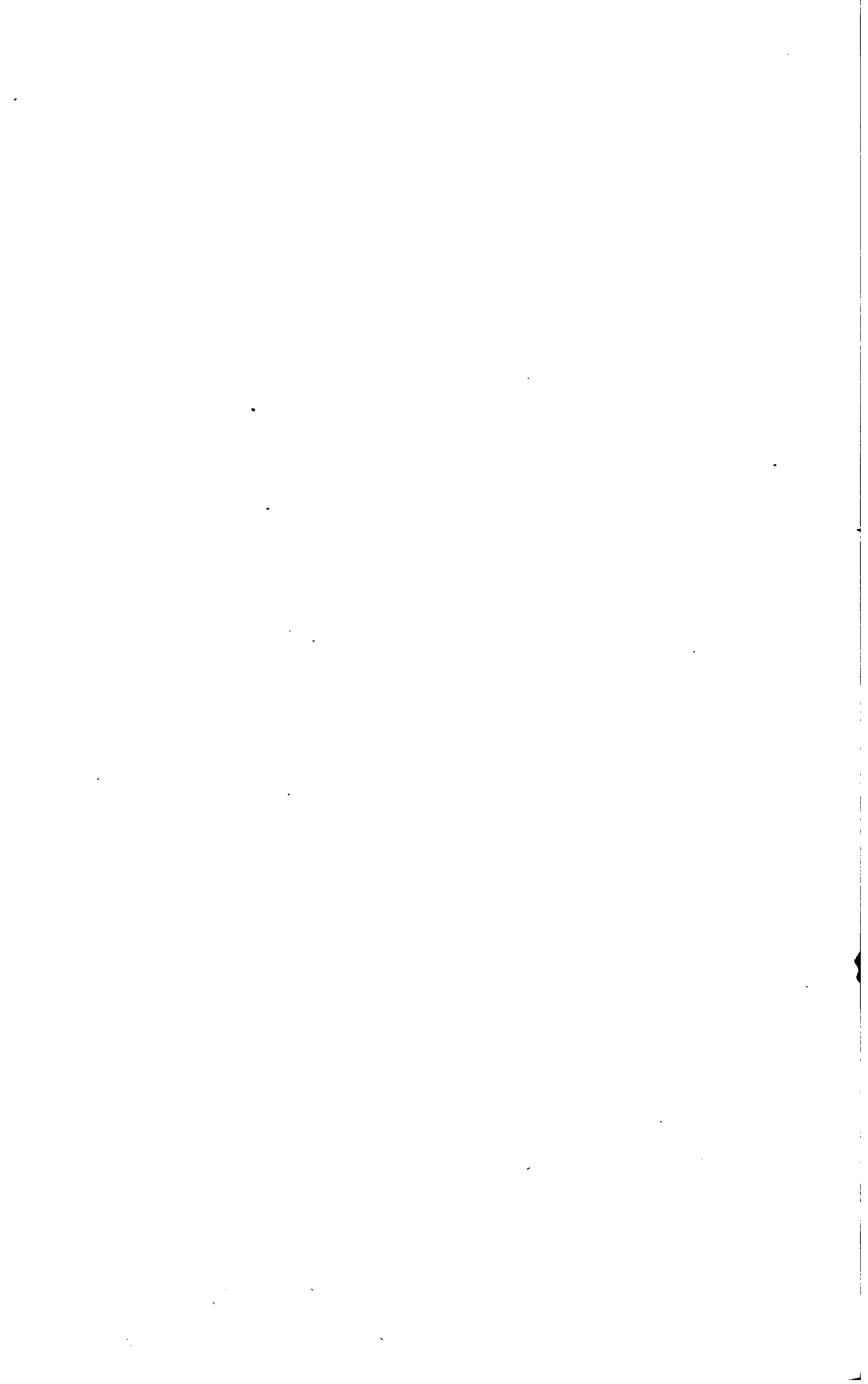
On peut dire *a priori* que les substances servant à la nutrition, et qui par conséquent ont une action physiologique, doivent forcément se transformer, car leur action

ne saurait s'exercer ni même se comprendre qu'à cette condition qui, seule, peut leur permettre de fournir à chacun des organes les matières dont il a besoin, à mesure que se produisent les vides ou les pertes qu'il subit.

Ce sont là, à notre avis, les seules substances qui ne peuvent pas rester telles qu'elles sont entrées. Quant aux autres, la chose est bien distincte, et il faut une preuve positive pour dire qu'une substance ne peut pas se conserver longtemps dans le même état; car parmi celles qui jouent un rôle pathologique, nous en connaissons qui agissent quelquefois pendant toute la vie d'un sujet; le mercure, le plomb, l'arsenic, par exemple. Il en est encore qui restent inactives, ou dont l'action, si elles en ont une, est encore inconnue, comme l'argent, celles qui servent pour certaines peintures chez les Indiens, le tatouage, etc.

Tant qu'on ne prouvera donc pas que telle ou telle des substances auxquelles nous attribuons l'immunité ne peut pas rester dans l'organisme, il y a lieu de croire à la possibilité de sa présence.

NOTES JUSTIFICATIVES



NOTES JUSTIFICATIVES

Note n° 1.

Lettre de M. Pasteur sur la rage (Bordighera, le 27 décembre 1886).

MON CHER DUCLAUX,

. . . .

§ II

Quelle idée peut-on se faire de la cause de l'immunité par la méthode prophylactique de la rage après morsures? La première pensée qui s'offre à l'esprit est de supposer que le séjour des moelles rabiques dans un air sec, à la température de 23°-25° centigrades, diminue progressivement l'intensité de la virulence de ces moelles jusqu'à la rendre nulle. Ceci porte à croire que la méthode repose sur l'emploi de virus en premier lieu sans activité virulente appréciable, faible ensuite et de plus en plus forte. Malgré les réserves que j'avais formulées à cet égard dans ma communication à l'Académie des sciences, le 26 octobre 1885, cette explication paraît avoir généralement prévalu. On la trouve souvent exprimée. Elle a pour elle, il faut en convenir, toutes les apparences, puisque les moelles rabiques mises en dessiccation à 23°-25°

et inoculées par trépanation à des lapins, communiquent à ceux-ci la rage, après des durées d'incubation variables avec les durées d'exposition à l'air sec, et que, après une quinzaine de jours de cette dessiccation les moelles ne sont généralement plus du tout virulentes. Dans l'application de la méthode, les moelles non-virulentes sont donc suivies par des moelles qui semblent progressivement virulentes. Mais l'expérience démontre, ce semble, que ces retards dans les durées d'incubation sont un effet d'appauvrissement en quantité du virus rabique en voie d'extinction et non d'appauvrissement en virulence. Vient-on, en effet, à reprendre du virus sur les lapins de durée d'incubation retardée, même retardée pendant un mois et davantage, on retombe constamment et immédiatement sur des rages à incubation de sept jours, si on les inocule par trépanation à des nouveaux lapins (1). La règle est absolue. Dans l'application de la méthode, nous n'aurions donc pas affaire à des virus faibles et de plus en plus forts. La virulence serait toujours la même; elle obéirait seulement à la loi de la durée variable de l'incubation par ces quantités de plus en plus petites d'un virus qui ne changerait pas.

Les faits s'accordent mieux avec l'idée d'une matière vaccinale qui serait associée au microbe rabique, celui-ci gardant sa virulence propre, intacte, dans toutes les moelles en dessiccation, mais s'y détruisant progressivement et plus vite que la matière vaccinale. Cette opinion se trouverait encore appuyée par les faits suivants :

(1) On peut objecter à l'hypothèse que j'expose, que le vaccin du charbon reprend sa virulence, lorsque accidentellement il amène la mort d'un mouton ou d'une vache. On peut objecter aussi que la bactéridie charbonneuse chauffée, et qui devient vaccinale à 55°, reprend sa virulence par une simple culture. — Il y aura lieu d'essayer de produire l'état réfractaire par des quantités très petites de virus rabique quotidiennement croissantes en quantité. — Cependant, pour le charbon, on ne réussit pas à vacciner par cette méthode. Les moutons meurent plus lentement, mais ils meurent, et ne sont pas rendus réfractaires.

Ne perdons pas de vue enfin la très originale et si féconde théorie de M. Metchnikoff. — La substance vaccinale, si elle existe, serait-elle dans les microbes morts ?

Toute méthode d'inoculation de la rage, à l'exception toutefois des inoculations de virus sous la dure-mère par la trépanation, donne lieu quelquefois, souvent même, à un état réfractaire à la rage sans aucune apparence de maladie rabique atténuée. J'en pourrais citer des exemples sans nombre ; je me bornerai à quelques-uns.

Le 12 février 1885, avec le bulbe broyé et délayé dans du bouillon stérilisé d'un chien des rues, mort de rage furieuse à l'École d'Alfort, on inocule 6 chiens neufs, chacun par une pleine seringue Pravaz sous la peau de l'abdomen. Le 6 mars, un de ces chiens est pris de rage furieuse avec voix rabique prononcée.

Le 24 mars, les 5 chiens restant vont bien, on les inocule de nouveau, cette fois par opération du trépan et par un virus de rage furieuse des rues. Ces nouvelles inoculations ont donné 3 chiens pris de rage, les 4, 5 et 10 avril, et 2 chiens réfractaires et qui, par conséquent, devaient cet état à leur inoculation sous la peau à la date du 12 février.

Le 23 juillet 1886, on inocule à 7 chiens neufs, sous la peau de l'abdomen, une pleine seringue Pravaz du bulbe délayé en liquide stérilisé d'un lapin de 47e passage de lapin à lapin, le 1er lapin de la série ayant reçu par trépanation du virus de chien à rage des rues.

Le 5 août suivant, 2 des 7 chiens sont pris de rage paralytique, déjà couchés, sans envie de mordre ni aboiement. Le 6 août, la paralysie rabique commença pour un troisième ; le 7 août, pour un quatrième ; le 10 août, pour un cinquième ; le 25 août, pour un sixième. Le 7e chien, au contraire, ne tombe malade ni en août ni en septembre. Afin de savoir s'il est réfractaire, rendu tel par son inoculation du 23 juillet, on l'inocule par trépanation, à l'aide d'un virus de chien à rage des rues. Il résiste, sans manifester aucun malaise, dans les mois suivants. Il est réfractaire.

Le 31 juillet 1886, on inocule 7 chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par une seringue de Pravaz d'un bulbe de chien à rage des rues, broyé en liquide stérilisé.

5 de ces chiens ont été pris de rage : le 1er, le 17 août, de rage mordeuse avec paralysie du train de derrière ; le 2e, le 19 août ; le 3e, le 4e, le 5e, le 28 août et 3 septembre, tous quatre de rage paralytique. Il en reste 2 bien portants encore à la fin de septembre, époque où ils sont inoculés par trépanation, par un bulbe de chien à rage des rues. Dans les mois suivants, leur santé ne laisse rien à désirer. Ils ont donc été rendus réfractaires par leur inoculation du 31 juillet.

Le 23 janvier 1885, on inocule sous la peau de l'abdomen, 6 chiens neufs par une demi-seringue Pravaz d'un bulbe broyé en liquide stérilisé d'un 66e passage de lapin à lapin. 5 de ces chiens ont été pris de rage paralytique après 11, 12 et 13 jours depuis leur inoculation. Un a résisté et s'est montré réfractaire. Il l'était par le fait de son inoculation du 23 janvier.

Le 13 juillet 1886, on inocule 7 chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par deux seringues pleines d'un bulbe broyé en liquide stérilisé, d'un 118e passage de lapin à lapin.

Le 20 juillet, un de ces chiens est pris de rage paralytique. Il est couché, paralysé. Il mord le bâton qu'on lui présente.

Les 6 autres chiens ont résisté.

Ces 6 chiens ont subi ultérieurement une inoculation d'épreuve par trépanation à l'aide d'un bulbe de chien à rage des rues. 4 de ces six chiens se sont montrés réfractaires et l'étaient donc par l'effet de leur inoulation du 13 juillet. Les 2 autres ont pris la rage paralytique, mais seulement 27 et 28 jours après leur trépanation.

Ces derniers faits sont la preuve que leur inoculation du 13 juillet ne les avait pas rendus entièrement réfractaires ; c'est la preuve aussi qu'ils étaient pourtant partiellement vaccinés, parce que l'inoculation par trépanation de la rage des rues donne la rage en un temps bien plus court que l'intervalle de 27 à 28 jours. Je suis porté à croire qu'ils étaient assez bien vaccinés pour résister à des morsures de chiens enragés.

Le 28 août 1886, on inocule 2 chiens neufs sous la peau

de l'abdomen, chacun par dix seringues d'un bulbe de 122e passage de lapin à lapin.

Ces 2 chiens n'éprouvent aucun malaise apparent les jours suivants. Afin de savoir s'ils ont été rendus réfractaires à la rage, on les inocule par trépanation à l'aide d'un bulbe de lapin issu de la rage des rues, en même temps qu'un lapin neuf pour épreuve de la virulence du virus. Le lapin témoin est pris de rage le 16e jour après sa trépanation. Les deux chiens continuent de se bien porter dans les mois suivants.

Je pourrais multiplier à l'infini ces cas d'immunité à la suite d'inoculations sous la peau par des quantités assez notables de virus rabique quelconques. Que la rage n'apparaisse pas, dans quelques cas, à la suite de telles inoculations, cela peut surprendre à cause des quantités de virus inoculées et quand on songe qu'une fraction extrêmement minime de ces quantités de virus donne infailliblement la rage, lorsqu'on opère l'inoculation par la trépanation. Mais ce qui doit particulièrement surprendre, c'est que, dans beaucoup de cas, on détermine, sans aucun phénomène morbide apparent, un état absolument réfractaire à la rage. Ce dernier effet ne se comprend-il pas mieux par l'existence d'une matière vaccinale accompagnant le microbe rabique que par une action de ce microbe? Sans doute, cet état réfractaire n'a pas lieu dans tous les cas, mais on conçoit que, pour bien des motifs, la matière vaccinale, si elle existe, ne puisse produire son effet, dans toutes les circonstances, avant que le microbe vienne se loger en un point favorable à sa culture.

Comment comprendre encore, sans l'existence d'une matière vaccinale, cette expérience, que nous venons de citer en dernier lieu, de deux chiens inoculés chacun, sous la peau, de dix seringues d'un virus très virulent de 122e passage de lapin à lapin, et qui sont d'emblée rendus réfractaires à la rage? Comment la grande quantité de microbes rabiques introduite sous la peau n'irait-elle pas se cultiver ici ou là dans le système nerveux, si en même temps ne se trouvait pas introduite une matière allant plus vite à ce système et

plaçant celui-ci dans un état où il ne peut plus cultiver le microbe? On comprend d'ailleurs que dans cette dernière nature d'épreuves également, l'expérience ne réussisse pas toujours et que souvent la rage se déclare. Pouquoi, en effet, dans beaucoup de circonstances les microbes rabiques n'iraient-ils pas se fixer en des points où la matière nerveuse n'aura pas été préservée par la substance vaccinale?

On demandera, sans doute, pourquoi l'inoculation par la trépanation provoque la rage dans tous les cas et jamais un état réfractaire. Il ne suffirait pas de répondre que le virus par ce mode d'inoculation se trouve, toujours et immédiatement, au contact de l'encéphale. Combien de fois pourrait-on objecter à un tel argument, une inoculation massive sous la peau ne doit-elle pas également porter le virus et ses éléments figurés dans l'encéphale par la circulation veineuse ou lymphatique aussi directement que par la trépanation? La véritable différence entre ces deux modes d'inoculation me paraît être dans cette circonstance, que l'inoculation sous la dure-mère n'introduit jamais qu'une quantité très minime de virus, et par suite de matière vaccinale, insuffisante à produire l'état réfractaire, tandis que, sous la peau, les quantités introduites ont toujours été beaucoup plus sensibles.

Les morsures par chiens enragés faites à d'autres chiens ne communiquent pas toujours la rage. C'est un fait bien avéré. De telles morsures ne peuvent introduire également dans l'économie que des quantités faibles de virus et de matière préservatrice. Or, j'ai souvent essayé si des chiens mordus qui n'avaient pas pris la rage, étaient cependant devenus réfractaires à cette maladie. Dans tous les cas où je l'ai tentée, l'inoculation de virus rabique de chiens des rues par la trépanation, leur a donné la rage.

J'ai fait également de nombreuses expériences afin de rechercher si dans les inoculations sous la peau par des bulbes rabiques de lapins des passages successifs, la rage ne se déclarerait pas plus souvent par des quantités de virus relativement petites, que par de plus grandes. On comparait, en

général, l'effet d'inoculation d'un quart de seringue Pravaz à celui d'une, de deux, de six seringues. Le sens des résultats a été souvent : 1° que la rage a paru se déclarer à la suite d'un quart de seringue plus fréquemment que par une ou plusieurs seringues; 2° que si la rage ne se montrait pas, l'emploi des grandes quantités conduisait plus souvent à l'état réfractaire que les petites quantités.

Une expérience serait décisive pour mettre en évidence la matière vaccinale dans la moelle des lapins morts rabiques. Il faudrait qu'il fût possible d'avoir en dessiccation une série de moelles qui, par leur inoculation à des chiens, à des cobayes ou à des lapins, tout en étant dépourvues de virulence, détermineraient l'état réfractaire, parce que le microbe perdrait sa virulence avant que la matière vaccinale perdît elle-même sa vertu préservatrice.

Dans un grand nombre d'épreuves de ce genre, il en est qui n'ont pas permis une conclusion dégagée de toute incertitude; certaines des moelles employées avaient gardé quelque virulence. D'autres fois les inoculations de celles qui n'avaient plus du tout de virulence n'ont pas donné le résultat espéré, c'est-à-dire, l'état réfractaire des animaux en expérience. Mais, à plusieurs reprises, j'ai obtenu des séries de moelles dont aucune, inoculée par trépanation à des lapins, n'avait donné la rage, mais après deux et trois mois d'attente, et qui néanmoins avaient produit l'état réfractaire chez des chiens et des cobayes auxquels on les avait inoculées.

J'ai repris ces expériences avec d'autres séries de moelles. N'ayant pas réussi dans ces essais de contrôle, et me trouvant éloigné de mes premiers résultats favorables, des doutes se sont élevés dans mon esprit sur la rigueur de celles de mes expériences que j'avais considérées comme irréprochables; et j'ai résolu de les reprendre quand j'en aurai le loisir. Ce sont des expériences de longue durée, que certains directeurs de stations antirabiques, mieux favorisés par le temps dont ils disposent, pourraient répéter de leur côté. Le succès de ce genre d'épreuve doit consister dans l'usage de moelles dessé-

chées à la température la plus voisine possible de celle qu supprime toute virulence dans le microbe rabique. Si des moelles mises dans l'air sec, à 25°, perdent leur virulence après 4 ou 5 jours d'exposition, ce sont de telles moelles dont il faut se servir, et commencer même par celles dont l'exposition aura duré 6, 7, 8 jours et plus.

L'intérêt qu'offrirait la vaccination par des moelles non-virulentes n'a pas besoin d'être signalé. Ce serait à la fois un fait scientifique de premier ordre et un progrès inappréciable de la méthode de prophylaxie de la rage.

Je voudrais, en terminant cette lettre, déjà bien longue, parler d'un dernier point d'une grande importance.

Certains faits, signalés par ma Note du 26 octobre 1885, et les exemples d'inoculation à des chiens que j'ai cités dans la présente lettre, donnent une idée des changements profonds qui s'établissent dans les propriétés du virus rabique de chiens des rues, lorsqu'on le fait passer à un premier lapin et, ultérieurement, de lapin à lapin, un grand nombre de fois. Ces changements peuvent être accusés de diverses manières. On peut considérer, par exemple, la durée de l'incubation de la rage chez les lapins successivement inoculés. Au début, la moyenne de cette durée est de 15 jours quand on inocule le virus de divers chiens à rage des rues dans un premier passage à lapin. Dans ce premier passage, et pour un chien des rues quelconque, je n'ai jamais vu la durée d'incubation descendre à moins de 11 jours, et encore les durées de 12 et de 11 jours ont été tout à fait exceptionnelles ; mais en multipliant les passages successifs, on descend à une durée d'incubation de 11 jours, puis de 10 et de 9 jours, ensuite de 8 jours, où l'on reste assez longtemps, et enfin vers le 80ᵉ ou 100ᵉ passage, on est déjà depuis longtemps à une durée de 7 jours sans revenir jamais à une durée de 6 jours, même à titre d'exception. La durée de 7 jours persiste longtemps ne descendant qu'exceptionnellement à 8 jours. Elle est encore aujourd'hui à 7 jours après le 133ᵉ passage de lapin à lapin. Peut-on croire que, sous ce rapport du moins, le virus rabique

est fixé? Par le nombre toujours croissant des passages, la durée d'incubation descendra-t-elle à 6 jours d'une manière permanente, du moins pour nos races de lapins? C'est ce que l'expérience seule peut décider.

Plus on s'éloigne du virus du début et du virus du premier passage, moins l'incubation hypodermique est susceptible de déterminer la rage, principalement par de grandes quantités de virus, tout en donnant lieu cependant à un état réfractaire, comme je l'ai indiqué précédemment.

Il me resterait, mon cher Duclaux, à vous parler de la durée de l'immunité chez les chiens vaccinés. Vous savez qu'à Villeneuve-l'Étang, j'ai pu établir un vaste chenil où sont placés depuis deux ans, un grand nombre de chiens, rendus réfractaires à la rage. A la fin de la première année de leur séjour, j'ai tenté, sur un groupe d'entre eux, l'inoculation critère par la trépanation du virus de la rage des rues. Il en est résulté que 11 d'entre eux sur 14 ont résisté. Cette année, j'ai essayé de nouveau sur 6 autres, vaccinés depuis deux ans, 4 sur 6 ont encore résisté à l'inoculation par la trépanation du virus de la rage des rues, et un des deux qui l'ont prise devait être partiellement vacciné, parce qu'elle ne s'est déclarée chez lui que le 28e jour après la trépanation. Pour l'autre, ça a été le 21e jour. Tous deux peut-être auraient pu recevoir impunément des morsures de chien rabique. Pour les 4 réfractaires, la chose, nous le savons, est établie.

L. Pasteur.

Annales de l'Institut Pasteur. — 25 janvier 1887.

Note n° 2.

Sur la théorie des inoculations préventives, par M. A. Chauveau.

. . . .

Jusqu'à présent, toutes les inoculations préventives connues, celles de la variole, de la vaccine, de la clavelée, de la

péripneumonie bovine, du sang de rate, du charbon emphysémateux, du rouget, avaient été faites avec les virus mêmes de ces maladies, virus forts ou plus ou moins atténués, dont la culture, dans l'organisme, produit une infection rudimentaire ou ébauchée, source de l'immunité. Avec les inoculations antirabiques, c'est autre chose. Ce n'est plus le microbe virulent qui entre en jeu, mais bien une matière vaccinale spéciale qui l'accompagne. Déjà M. Ferran avait prétendu créer l'immunité contre le choléra avec une matière vaccinale analogue, indépendante de l'agent infectieux. De même Toussaint avait cru, un moment, que la vaccination charbonneuse obtenue par lui sur les moutons, dans sa mémorable expérience de 1880, avec du sang chauffé, était due à l'action d'une matière vaccinale dissoute dans le sang inoculé. Mais il ne s'agissait là que de faits très problématiques ou même erronés. Ce sont les vaccinations antirabiques de M. Pasteur qui mettent en lumière, pour la première fois, avec les caractères d'une démonstration rigoureuse, l'influence d'une matière vaccinale distincte de l'agent pathogène, dans la création de l'immunité. Comment rattacher ce mode d'action, qui paraît tout à fait spécial, à celui des autres inoculations préventives ?

Il nous faut pour cela remonter au mécanisme général de l'immunité, lequel se confond nécessairement avec celui de la non-récidive.

Deux théories se partagent depuis longtemps le monde médical :

1° Celle de l'absence ou de la soustraction des matières nutritives qui rendent l'organisme propre à la multiplication des agents infectieux ;

2° Celle de la présence ou de l'addition de substances nuisibles s'opposant à cette multiplication. M. Pasteur avait épousé la première théorie ; moi, la seconde. C'est dans l'interprétation d'une très élégante expérience de culture infectieuse *in vitro* que M. Pasteur a puisé les éléments de son opinion. La mienne s'est formée d'après un certain nombre

de faits que la seconde théorie peut seule expliquer dans la pathogénie des maladies infectieuses.

Examinons ces faits :

J'ai, le premier, introduit dans la science la notion de l'influence que le *nombre* des agents infectieux inoculés peut exercer sur les résultats de l'inoculation. Très contestée d'abord, cette notion ne rencontre plus maintenant la même hostilité qu'au début. Elle me paraît acceptée plus ou moins explicitement par M. Pasteur lui-même : au moins est-ce ce qu'il faut déduire de la publication qu'il a faite des résultats des inoculations rabiques, avec les moelles dans lesquelles la dessiccation a détruit un plus ou moins grand nombre d'éléments virulents.

C'est dans une communication du 28 juin 1880 (*Des causes qui peuvent faire varier les résultats de l'inoculation charbonneuse sur les moutons algériens. Influence de la quantité des agents infectants. Application à la théorie de l'immunité*, par M. A. Chauveau. *Comptes rendus*, t. XC) que cette influence est d'abord signalée, ainsi que le parti qu'on en peut tirer pour expliquer l'immunité. J'y montre, par de nombreuses expériences, que « la grande quantité des agents infectants, dans les inoculations du sang de rate aux moutons algériens, est une des conditions qui permettent de vaincre la résistance que ces animaux opposent en général au virus charbonneux. »

« Un certain intérêt, dis-je plus loin, s'attache aux faits que je viens d'exposer, quand on les considère au point de vue de leurs rapports avec les essais de théorie générale de l'immunité..... Ces faits..... démontrent que la bactéridie charbonneuse se comporte dans l'organisme des moutons algériens, non pas comme s'il était privé de principes nécessaires à la vie bactéridienne, mais bien plutôt comme si c'était un milieu rendu impropre à cette dernière par la présence de substances nuisibles. En très petit nombre les bactéridies sont arrêtées dans leur développement par l'influence inhibitoire de ces substances. Très nombreuses au contraire, elles peuvent

surmonter bien plus facilement cet obstacle à leur prolifération. »

Cette communication ayant suscité l'intervention de M. Pasteur, pour la défense de la théorie de l'épuisement, je suis revenu, dans une autre Note, sur cet important sujet (*Comptes rendus*, t. XCI, 18 octobre 1880)..... « Chemin faisant, j'ai rencontré un fait à l'explication duquel il me paraissait difficile d'appliquer la théorie adoptée par M. Pasteur, et je l'ai dit. Cette difficulté existe encore aujourd'hui. Il s'agissait de l'étude comparative des inoculations pratiquées, les unes avec de très petites quantités, tant sur les moutons algériens pourvus seulement de leur immunité naturelle, que sur ceux dont l'immunité a été renforcée par une ou plusieurs inoculations préventives. J'ai démontré (et je suis en mesure de rendre ma démonstration plus complète) que l'on a bien plus de chances de réussir à produire le sang de rate complet, c'est-à-dire mortel, avec les inoculations qui introduisent d'un seul coup dans l'organisme un grand nombre d'agents infectieux. Comment faire accorder ce fait avec la théorie de l'épuisement? Comment un organisme, duquel une ou plusieurs cultures antérieures auraient fait disparaître la plus grande partie des matières nécessaires à la prolifération des agents infectieux du charbon, se prêterait-il mieux à la pullulation de ces agents avec une semence abondante qu'avec une quantité de semence réduite au minimum? Si la pauvreté du terrain est un obstacle à la culture, cette cause de stérilité ne devra-t-elle pas se manifester avec d'autant plus d'évidence qu'on donnera au terrain plus de germes à faire proliférer? Ce qui se passerait certainement dans un tube à culture ne doit-il pas se manifester également dans l'organisme animal? Voilà mon objection. Je l'ai formulée dans une interprétation théorique du fait que j'avais observé, en disant que les inoculations bactéridiennes *comparatives avec peu ou beaucoup de virus* se comportent chez le mouton algérien *comme si* les agents infectieux rencontraient dans l'organisme de l'animal des matières ou agents contre lesquels les premiers auraient à lutter pour

vivre et se multiplier, et dont ils triomphent plus facilement quand ils sont en grand nombre. »

Les faits confirmatifs ne tardèrent pas à se multiplier. A la date du 4 avril 1881, une communication spéciale (*De l'atténuation des effets des inoculations virulentes par l'emploi de très petites quantités de virus*, par M. A. Chauveau. *Comptes rendus*, t. XCII) vient renforcer les résultats de l'année précédente, en les étendant à un autre virus, celui du charbon emphysémateux. Il y est démontré « que la quantité de virus employée pour inoculer cette maladie exerce une influence énorme sur les résultats des inoculations : les effets étant toujours mortels quand la quantité est notable, toujours plus ou moins bénins quand la quantité est extrêmement minime ». On y démontre aussi « que, même à leur plus grand degré de bénignité, les effets d'une première inoculation communiquent l'immunité. »

Plus tard, la septicémie grangréneuse, que j'étudiai en 1884, avec M. Arloing, fournit des faits encore plus démonstratifs de l'influence du nombre des éléments virulents (*Bulletin de l'Académie de médecine*, juin et août 1884). Je ne relaterai pas ces faits avec détail. Il suffit d'en signaler la signification générale. C'est à quoi suffiront les lignes suivantes, que j'emprunte à la *Revue scientifique* (1885, t. II, page 619) : « C'est peut-être avec les injections veineuses..... que l'influence du nombre des agents inoculés sur les effets qu'ils produisent se manifeste de la façon la plus remarquable. On a démontré..... que la maladie légère déterminée par ces injections se transforme facilement en infection grave, même mortelle, avec pullulation exagérée des éléments virulents, quand on introduit dans le sang une notable quantité de germes infectieux. » Cette citation s'applique plus particulièrement à la septicémie gangréneuse. Elle est suivie de la phrase suivante, dont l'application a un caractère beaucoup plus général : « Bon nombre de virus atténués, inoculés sur des animaux doués d'une grande réceptivité, ou de virus forts inoculés sur des sujets dont la réceptivité est faible, se comportent de la même manière quelle que soit la voie d'introduction qu'on choisisse. »

Naturellement cette démonstration de l'influence du nombre des éléments virulents, en s'étendant ainsi, a étendu de même le champ d'application de la théorie qui consiste à attribuer l'immunité à une résistance causée sans doute par la présence de substances nuisibles s'opposant à la prolifération microbienne.

L'application de cette théorie à l'immunité acquise se fait, pour ainsi dire, d'elle-même. En se multipliant dans le cas de maladie naturelle ou de maladie inoculée préventivement, les agents infectieux enlèvent peut-être à l'organisme, au moins dans certains cas, quelques matières utiles à la constitution du milieu de culture qui convient à ces agents; mais il est bien difficile de le prouver. Des faits certains établissent au contraire que la principale cause de cette immunité acquise et de la non-récidive réside dans la création d'une résistance due sans doute aux substances nuisibles laissées par les microbes de la première infection. C'est dans ce cas, en effet, plus encore que dans les cas d'immunité naturelle, qu'il m'a été donné de constater que la résistance offerte par l'organisme aux effets d'une nouvelle inoculation est assez souvent insuffisante, quand on pratique celle-ci avec une très grande quantité d'éléments infectieux.

Un des plus curieux exemples des effets des virus forts mis abondamment en rapport avec les organismes rendus ultra-réfractaires, à l'aide d'inoculations préventives réitérées, est fourni par une expérience qui est racontée dans les *Comptes rendus* (t. XCI, 26 octobre 1880) : Huit moutons, préparés par de nombreuses inoculations préalables de virus charbonneux, ont servi à cette expérience. Sur aucun d'eux, il n'était possible de causer même du malaise avec de nouvelles injections sous-cutanées de petites quantités de virus. On leur injecta dans la jugulaire de 15 à 70 centimètres cubes de sang charbonneux frais contenant de 12 à 300 milliards de bacilles. Cinq moutons seulement échappèrent à l'action directe de ces bacilles. L'un succomba en seize heures à une infection charbonneuse généralisée qui se traduisit, d'une manière sur-

aiguë pour ainsi dire, par une prodigieuse prolifération des agents virulents dans le sang et dans la rate. Les quatre autres eurent une infection localisée dans la pie-mère cérébrale et moururent de méningo-encéphalite bacillaire.

Comment peut-on comprendre, en matière d'infection, cette influence du nombre des agents infectieux? Deux hypothèses se présentent :

1° On pourrait supposer que tous les éléments virulents d'une même humeur ou d'une même culture n'ont pas une activité absolument égale. Il s'en trouverait, parmi eux, quelques-uns plus énergiques capables de surmonter la résistance devant laquelle succombent tous les autres. Or, en employant de grandes quantités de liquide infectieux pour faire les inoculations, on augmente les chances d'introduction de ces rares agents particulièrement actifs. C'est là l'explication la plus simple.

2° Ou bien, en supposant démontrée l'uniformité d'activité de tous les microbes infectieux de la même humeur ou de la même culture, on pourrait admettre que la première manifestation de cette activité, au sein de l'économie animale, consiste dans l'excrétion d'une matière qui reconstitue l'organisme réfractaire à l'état de milieu favorable à la culture des microbes, par neutralisation de l'obstacle que la première évolution virulente a laissé derrière elle. En petit nombre, les agents infectieux excrètent trop peu pour créer autour d'eux cette atmosphère favorable, ce qui arrive, au contraire, facilement, quand ils sont en grand nombre. On pourrait comparer cette première action du microbe infectant, introduit dans un milieu réfractaire, à celle de la levure de bière, qui commence son travail par la sécrétion du ferment inversif de M. Berthelot, travail préparatoire indispensable à l'exercice de l'action dédoublante de la levure sur le sucre de canne.

Quelle est donc cette matière qui se crée dans l'évolution virulente et qui, se fixant sur les éléments de l'organisme, le rend impropre à une seconde évolution de même nature?

Est-ce la ptomaïne, le poison soluble, résultat de la vie, de

la multiplication microbiennes, poison auquel on doit rapporter, comme je l'ai prouvé pour le sang de rate, la plupart des troubles organiques et la mort, dans les maladies infectieuses ?

Est-ce autre chose ? Personne ne le saurait dire. C'est un produit de l'évolution infectieuse ; voilà tout ce que l'on sait : produit qui, par une imprégnation plus ou moins permanente de l'organisme, le met en état de s'opposer à tout nouveau travail de fermentation infectieuse, comme l'alcool qui engendre la levure, dans la première partie d'une opération, arrête, par son accumulation, tout nouveau travail de dédoublement du sucre.

Mais si l'on ignore à quelle matière on a affaire, on connaît au moins l'un de ses caractères les plus importants, sa diffusibilité dans l'organisme. Voilà l'un des points les plus intéressants de l'immunité acquise.

La première indication de ce caractère se trouve dans mon étude intitulée : *Du renforcement de l'immunité des moutons algériens, à l'égard du sang de rate, par les inoculations préventives. Influence de la mère sur la réceptivité du fœtus. Comptes rendus*, t. XCI, 19 juillet 1880). J'y démontre que les brebis pleines, auxquelles on inocule le sang de rate communiquent à leur produit un remarquable renforcement d'immunité ; en sorte qu'après leur naissance les agneaux résistent parfaitement aux inoculations charbonneuses qu'on leur fait subir.

« De ce fait découlent d'importantes conséquences pour la théorie de l'immunité communiquée ou renforcée par les inoculations préventives. Comme l'a si bien démontré M. Davaine, les bâtonnets bactéridiens ne se multiplient pas dans le sang du fœtus, même quand on en trouve de prodigieuses quantités dans le sang de la mère. Les éléments solides normaux du sang ne passent pas, du reste, plus communément d'un système vasculaire dans l'autre. Seul le plasma sanguin peut faire l'objet d'échanges osmotiques *actifs* entre la mère et le fœtus. On est donc autorisé à croire, relativement aux inoculations préventives du sang de rate : 1° *que le contact*

direct de l'orgcnisme animal avec les eléments bactéridiens n'est pas nécessaire à la stérilisation ultérieure de cet organisme; 2° que les inoculations préventives agissent sur les humeurs proprement dites, rendues stériles et stérilisantes, soit par soustraction de substances nécessaires à la prolifération bactéridienne, soit *plutôt* par addition de matières nuisibles à cette prolifération. »

Depuis la publication de ces lignes, la question de la pénétration des bacilles de la fièvre charbonneuse dans le sang du fœtus a fait quelques progrès, dus surtout à l'intervention de MM. Strauss et Chamberland. « Je ne saurais plus dire aujourd'hui, comme je l'ai fait autrefois, sur la foi de Brauëll et de Davaine, que les bacilles du sang de la mère ne pénètrent point dans les vaisseaux du fœtus. Il y a certainement des cas où le poison soluble n'est pas seul en cause. Il suffit, du reste, qu'il y soit quelquefois (je parle ici de la brebis seulement) pour qu'on soit autorisé à le considérer comme l'agent de l'immunité intra-utérine. Il me faut répéter que « je maintiens l'exactitude absolue des faits qui établissent cette immunité. Ceux qui voudront les contrôler en réalisant les conditions nécessaires à leur reproduction, conditions relatives à l'espèce de la mère, à l'âge du fœtus, au nombre des inoculations, ne manqueront jamais de constater ce que j'ai vu moi-même. Depuis la publication de mes premiers faits, il ne se passe pas d'année où je n'aie l'occasion de pratiquer, dans mon laboratoire, des inoculations préventives réitérées sur des brebis pleines, plus ou moins près de la fin de la gestation. C'est très exceptionnellement qu'elles avortent. Presque toutes arrivent à terme et donnent naissance à des agneaux bien portants, qui, à l'âge de quatre à six semaines, résistent parfaitement aux inoculation de virus charbonneux fort. » (*Revue scientifique*, 1884, t. II, p. 358.)

En somme, ces expériences ont donné la preuve que la matière active, dans la production de l'immunité, peut engendrer celle-ci, même dans un milieu qui emprunte cette matière, par

diffusion osmotique graduelle, à un autre milieu, siège exclusif ou à peu près exclusif de la fabrication.

Il n'y avait qu'un pas à faire pour appliquer au cas des deux organismes indépendants cette curieuse relation entre deux organismes conjugués. J'ai pensé, en effet, que le sang charbonneux, privé de ses bacilles, pourrait communiquer l'immunité à d'autres animaux, *si l'on en faisait passer, par transfusion dans le sang de ces derniers, une grande quantité, au lieu des minimes doses que Toussaint croyait, à tort, capables de produire ce résultat*. C'est seulement dans la *Revue scientifique* de 1884 (t. II, p. 358) que j'ai parlé de mes expériences, toutes négatives. Voici en quels termes : « D'après les tentatives que j'ai faites pour communiquer l'immunité anticharbonneuse à des moutons, par l'injection intra-veineuse d'une grande quantité de sang défibriné et chauffé à une température capable de tuer tous les bacilles pathogènes qu'il contient, il ne faudrait pas compter du tout sur ce moyen. Il est vrai que les traitements que le sang infectieux doit subir agissent peut-être non seulement sur la vitalité des bacilles, mais encore sur les propriétés du poison soluble, qu'on a quelque raison de croire très altérables. »

J'ai tenu à citer ce passage, parce qu'il montre que mon échec n'avait pas ébranlé, au fond, ma confiance dans le principe scientifique qui avait inspiré mes recherches. Il n'en est pas moins vrai que je n'ai pas réussi à produire l'immunité par l'application de ce principe. Les autres tentatives connues, à l'époque où j'écrivais les lignes précédentes, n'avaient pas été faites dans des conditions permettant de croire que la préservation, par inoculation préventive, ait jamais été obtenue autrement qu'avec des matières vraiment virulentes agissant par les microbes infectieux qu'elles contiennent. Aussi j'étais très peu enclin à penser que le succès pût jamais être obtenu, lorsque M. Pasteur fit connaître sa deuxième méthode d'inoculations antirabiques.

Avec ces inoculations antirabiques s'ouvre une ère nouvelle. Elles donnent la preuve incontestable de l'activité vaccinale

des produits de l'évolution des agents virulents. Dans les premiers liquides injectés, ces agents n'existent plus; ils ont été tous tués par la dessiccation en présence de l'air. Ces liquides n'en sont pas moins actifs, puisqu'ils préparent l'organisme à recevoir impunément de nouveaux liquides de plus en plus riches en agents pathogènes, jusqu'aux liquides dont l'injection, faite d'emblée, sans préparation préalable de l'organisme, provoque presque infailliblement la rage mortelle.

En même temps qu'elles couronnent la démonstration de la théorie de l'immunité, les inoculations antirabiques reçoivent de cette démonstration, c'est-à-dire se donnent à elles-mêmes la justification scientifique réclamée par les partisans de la méthode. Elles n'apparaissent plus avec les caractères d'une exception singulière, mais comme un mode particulier de faire agir la matière vaccinale. Dans les inoculations préventives ordinaires, cette matière vaccinale se crée graduellement sur place par l'évolution régulière des microbes pathogènes, au sein même de l'organisme des sujets inoculés. Avec les inoculations antirabiques, la matière vaccinale engendrée par un autre organisme est mise toute formée en rapport avec les sujets à préserver, seule d'abord, accompagnée ensuite d'un nombre graduellement croissant d'agents pathogènes; ceux-ci concourent peut-être aussi à produire l'immunité, en se développant à la manière des virus atténués, dans un milieu préparé pour ne se prêter qu'à une évolution virulente rudimentaire.

D'après tout ce qui précède, on peut énoncer les propositions suivantes :

1° L'immunité acquise, après une maladie infectieuse naturelle ou après une inoculation préventive, est peut-être due, en certains cas, à la soustraction, par la première évolution virulente des matières propres à la culture du microbe spécifique dans l'organisme animal. Mais cette immunité résulte surtout d'une résistance créée, par cette première évolution, à une seconde évolution de l'agent infectieux.

2° Cette résistance est, selon toute probabilité, le fait de

l'imprégnation de l'organisme animal par une matière soluble et diffusible, soit le poison spécifique engendré par la multiplication des microbes pathogènes, soit toute autre substance résultant de la vie microbienne, c'est-à-dire de l'évolution infectieuse.

3° Il n'est pas indispensable que cette matière, pour produire son effet défensif contre une nouvelle infection, c'est-à-dire pour engendrer l'immunité, se développe dans l'organisme même qu'on veut protéger. En présence d'un autre organisme, elle pourra remplir cet office, si elle est douée d'une grande activité et introduite dans l'économie en quantité suffisante.

4° Il n'y a pas de différence essentielle entre l'inoculation préventive pratiquée *après* la contamination et celle qui est pratiquée *avant*. Dans les deux cas, il s'agit d'arriver à produire l'immunité assez vite ou assez tôt pour prévenir l'évolution infectieuse qui suivrait la contamination, si celle-ci était abandonnée à sa marche naturelle.

5° L'immunité communiquée par les diverses méthodes d'inoculations préventives est donc acquise, au fond, par le même mécanisme. Il n'y a pas à faire intervenir plusieurs théories pour expliquer l'inoculation préventive : toutes se fondent dans la théorie générale de l'immunité exposée ci-dessus.

Post-Scriptum. — Cette note était rédigée quand j'ai pu prendre connaissance de la lettre qui forme comme l'introduction des *Annales de l'Institut Pasteur*. Le deuxième paragraphe est consacré tout entier à cette question : « Quelle idée peut-on se faire de la cause de l'immunité par la méthode prophylactique de la rage après morsure ? » Il n'y a rien dans cette étude qui ne soit en accord avec les développements que je viens de donner, soit aux idées de M. Pasteur, soit à mes propres idées. La théorie de l'immunité acquise par l'action d'une substance propre, satellite des microbes spécifiques, y reçoit même une consécration nouvelle, de quelques-uns des faits cités dans cette lettre, par exemple ceux qui

démontrent qu'on a moins de chances d'inoculer la rage et plus de chances de créer l'immunité avec les injections abondantes qu'avec les injections minimes de liquides rabiques doués de toute activité virulente.

A première vue, ces faits semblent en contradiction avec les très nombreuses expériences dans lesquelles j'ai démontré que les éléments virulents de plusieurs maladies infectieuses ont plus de prise en grand nombre qu'en petit nombre sur les organismes plus ou moins réfractaires. Mais ils prouvent seulement que, dans le cas de rage, la matière vaccinale qui accompagne les agents infectieux est très abondante, très énergique et surtout très prompte en son action par rapport à ces agents, tandis que c'est le contraire pour le cas des autres maladies qui ont fait l'objet de mes recherches.

(*Revue de médecine*, 10 mars 1887.)

Note n° 3.

Sur le 1er volume des Annales de l'Institut Pasteur et en particulier sur un mémoire de MM. Roux et Chamberland, intitulé: Immunité contre la septicemie, conférée par des substances solubles. Note de M. L. Pasteur. (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 30 janvier 1888.)

« Le beau mémoire de MM. Roux et Chamberland, démontre avec une rigueur parfaite que la vie du vibrion septique développe des produits chimiques solubles qui agissent peu à peu sur lui comme ferait un antiseptique. Introduits en quantité suffisante dans le corps de cobayes, ces produits confèrent à ces derniers l'immunité pour la maladie mortelle que provoque ce vibrion.

« La preuve est faite, dès lors, que l'immunité, contre une maladie si grave et si rapidement mortelle, peut être obtenue par l'injection de substances chimiques solubles dosables, et

que ces substances résultent elles-mêmes de la vie des microbes mortels. »

Note n° 4.

Sur l'élimination par les urines, dans les maladies infectieuses, de matières solubles, morbifiques et vaccinantes, par M. Bouchard. (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 4 juin 1888.)

« ...... Je puis établir aujourd'hui, pour une autre maladie infectieuse, la *maladie pyocyanique*, que les urines des animaux infectés emportent non seulement des poisons solubles, capables de reproduire chez les animaux sains quelques-uns des symptômes de la maladie infectieuse, mais même la matière vaccinante soluble, qui se montre capable de rendre les animaux auxquels on injecte ces urines, réfractaires à l'inoculation ultérieure de l'organisme pathogène. »

. . . .

. . . .

« Des animaux préalablement injectés avec des urines normales n'ont acquis aucune immunité.

« Ces expériences prouvent que les matières solubles, morbifiques ou vaccinantes peuvent être fabriquées par les microbes dans le corps des animaux infectés comme elles le sont *in vitro*, que ces matières solubles ne restent pas indéfiniment dans le corps des animaux infectés, mais qu'elles sont capables de s'éliminer en partie au moins par la sécrétion urinaire. »

Note n° 5.

. . . .

Voici ce que je disais, après bien des tentatives, dans une note, présentée à l'Académie des sciences, le 24 octobre 1887 : « Il y a deux choses dans les doses inoculées par voie sous-

cutanée, le bacille et les substances chimiques. Débarrassons-nous du bacille par la filtration et la chaleur à 115°, assurons-nous par la culture que le liquide est stérile et injectons ce liquide sous la peau par doses fractionnées... et je concluais : Ce que l'on peut dire, en s'en tenant strictement aux faits, c'est que, dans les conditions indiquées, il est possible d'augmenter la résistance du lapin à un microbe déterminé, de rendre cette résistance plus ou moins complète et durable, soit en inoculant au préalable ce microbe par une autre voie, *soit en injectant préalablement les produits solubles des cultures.* »

J'ai, depuis cette époque, très souvent répété les expériences, et j'ai pu constater chaque fois la propriété que possèdent les cultures stérilisées de produire l'immunité.

. . . .

Il est donc évident que le bacille pyocyanogène fabrique dans les cultures des substances vaccinantes puisque, l'expérience le prouve, l'injection des mêmes bouillons à l'état de pureté, avant le développement de ce bacille, est incapable de créer l'immunité.

. . . .

En démontrant la possibilité de créer l'état réfractaire par les produits solubles, nous avons assurément fait avancer la question, mais nous n'avons point éclairci complètement le mécanisme de l'immunité.

. . . .

La réalisation de l'immunité par les produits de sécrétion des microbes restreint le rôle de l'ingénieuse doctrine du phagocytisme, du moins dans ce que ce rôle pouvait avoir de trop absolu.

La maladie pyocyanique, par A. Charrin, *chef du laboratoire de pathologie générale de la faculté de médecine, membre de la société de biologie.* Paris, G. Steinheil, éditeur, 1889.

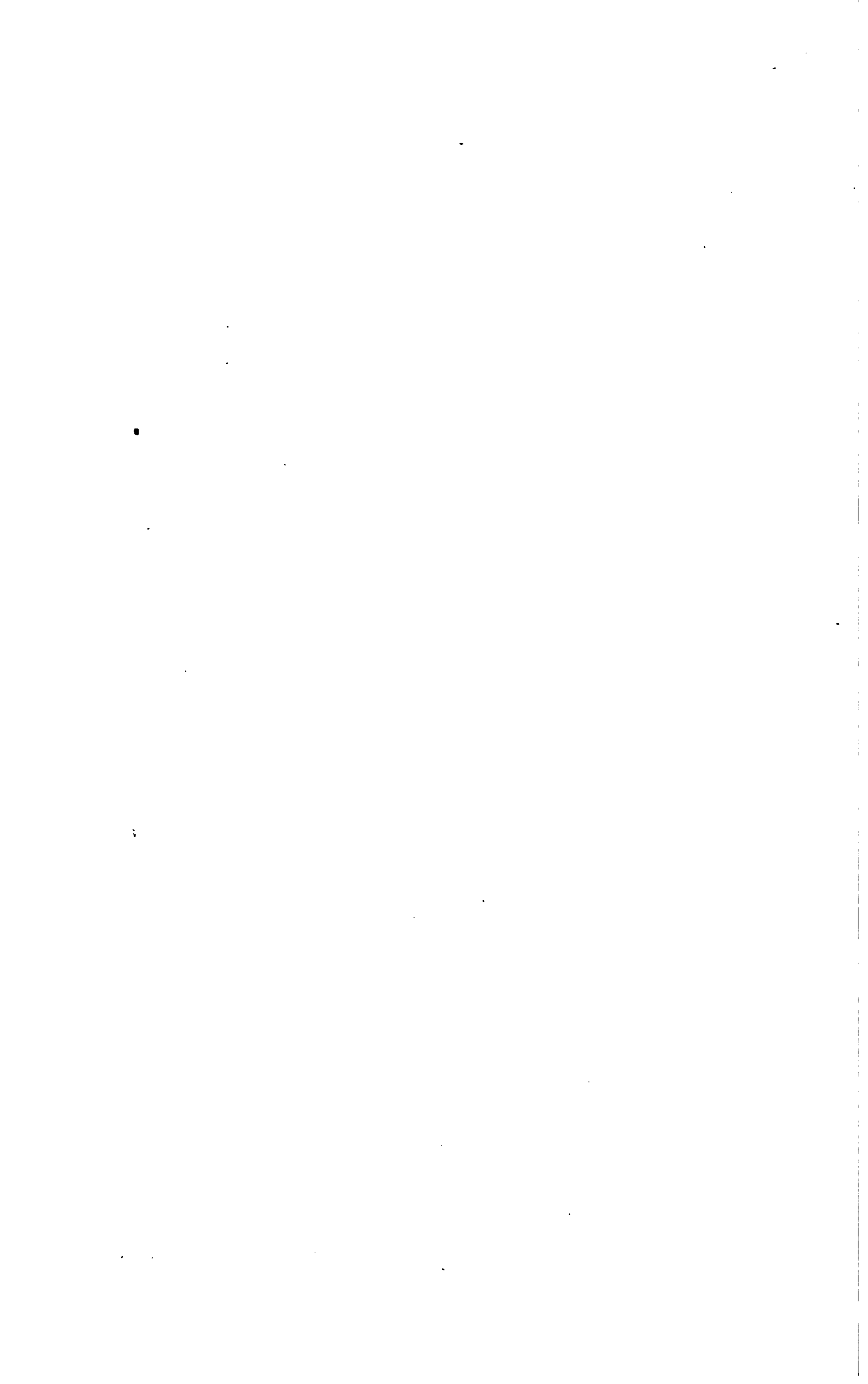


TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

THÉORIE DE L'IMMUNITÉ

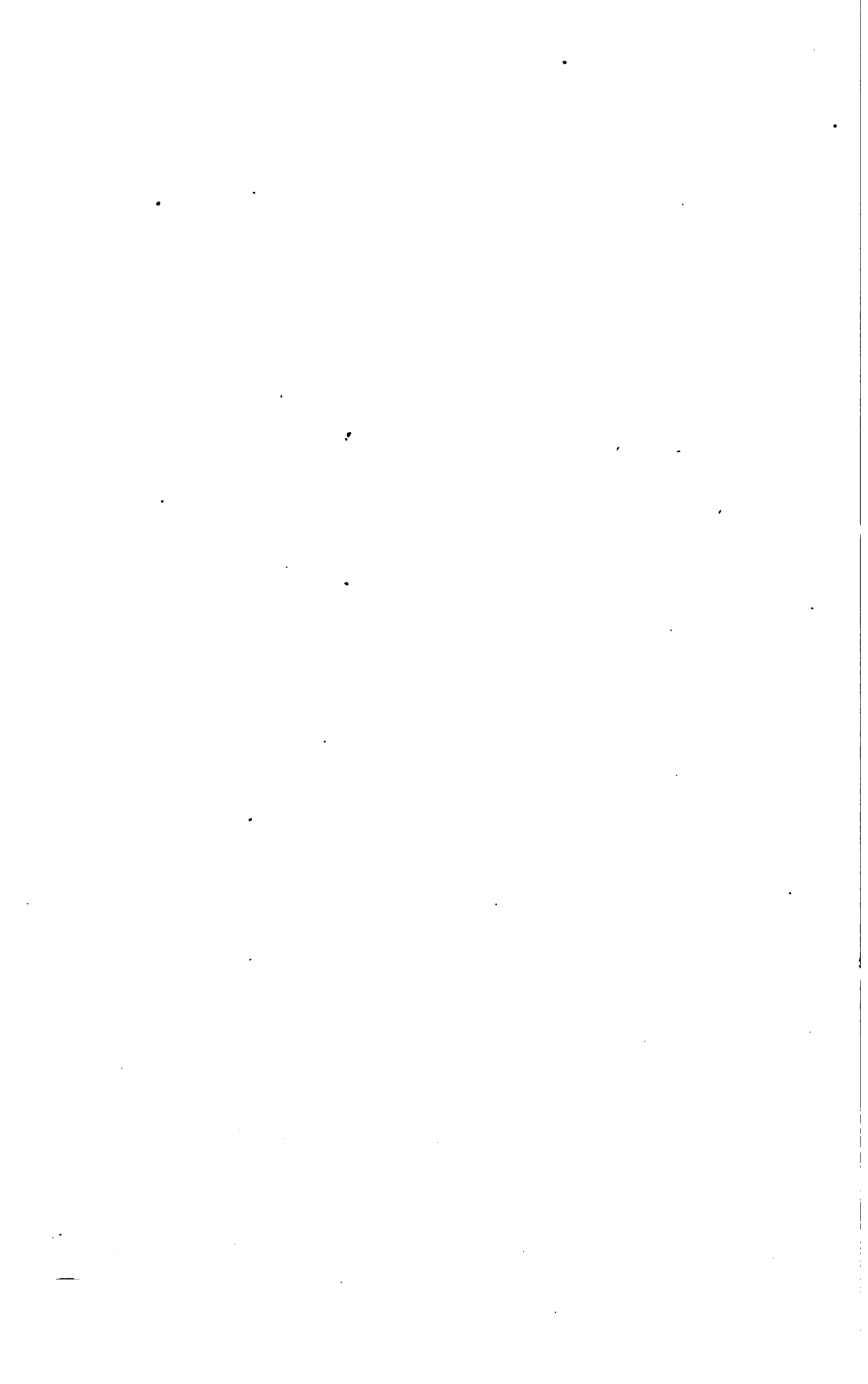
DEUXIÈME PARTIE

DÉMONSTRATION DE LA THÉORIE

TROISIÈME PARTIE

EXPLICATION DE QUELQUES PHÉNOMÈNES PAR CETTE THÉORIE

Paris. — Typ. G. Chamerot, 19, rue des Saints-Pères. — 25079.



PARIS

TYPOGRAPHIE GEORGES CHAMEROT

19, RUE DES SAINTS-PÈRES, 19



